

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Série U, N° 85. Paris 1944

Contribution à l'étude de la dissociation et de l'hydrolyse de divers sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE

Docteur de l'Université de Paris (PHARMACIE)

présentée et soutenue le

1944

PAR

Simone CHANTEREAU

JURY { MM. PICON, *Président.*
RÉGNIER, *Professeur.*
JANOT, *Professeur.*

PARIS

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1944

FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS

Nom du Candidat : **CHANTEREAU.**

Prénom : **Simone.**

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre : Série U. N° 85

1

CHANTEREAU (Simone). — Contribution à l'étude de la dissociation et de l'hydrolyse de divers sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol. — *Paris*, Jouve et C^{ie}, édit., 1944, in-8°, 92 p.

Th. Pharm. Doct. Univ. Paris, 1944.
Série U. N° 85.

2

CHANTEREAU (Simone). — Contribution à l'étude de la dissociation et de l'hydrolyse de divers sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol. — *Paris*, Jouve et C^{ie}, édit., 1944, in-8°, 92 p.

Th. Pharm. Doct. Univ. Paris, 1944.
Série U. N° 85.

3

CHANTEREAU (Simone). — Contribution à l'étude de la dissociation et de l'hydrolyse de divers sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol. — *Paris*, Jouve et C^{ie}, édit., 1944, in-8°, 92 p.

Th. Pharm. Doct. Univ. Paris, 1944.
Série U. N° 85.

4

CHANTEREAU (Simone). — Contribution à l'étude de la dissociation et de l'hydrolyse de divers sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol. — *Paris*, Jouve et C^{ie}, édit., in-8°, 1944, 92 p.

Th. Pharm. Doct. Univ. Paris, 1944.
Série U. N° 85.

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Série U, N° 85. Paris 1944

Contribution à l'étude
de la dissociation et de l'hydrolyse de divers sels
de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE

Docteur de l'Université de Paris
(PHARMACIE)

présentée et soutenue le

1944

PAR

Simone CHANTEREAU

JURY { MM. PICON, *Président.*
RÉGNIER, *Professeur.*
JANOT, *Professeur.*

PARIS

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1944

Personnel de la Faculté de Pharmacie de Paris

ADMINISTRATION

MM. DAMIENS, *Doyen*, O. ✱, OI.
 M. SOMMELET, *Assesseur*, ✱, OI.
 H. J. LIONNET, *Secrétaire*, OI.

PROFESSEURS

MM. DAMIENS, O. ✱, OI.	Chimie minérale.
FLEURY, OI.	Chimie biologique.
SOMMELET, ✱, OI.	Chimie organique.
FABRE, ✱, OI.	Toxicologie.
N...	Zoologie appliquée.
DELABY, ✱, OI.	Pharmacie chimique.
PICON, ✱, OI.	Physique.
MASCRE, ✱, OI.	Histoire naturelle des médicaments simples d'origine végétale.
BACH, ✱, OI.	Botanique générale.
N...	Chimie analytique.
RÉGNIER, OI.	Microbiologie.
JANOT, OA.	Pharmacie galénique.

Doyens honoraires : MM. RADAIS, O. ✱, OI. — GUÉRIN, O. ✱, OI.

Professeurs honoraires :

MM. DELÉPINE, O. ✱, OI et LEBEAU, O. ✱, OI, Membres de l'Institut.
 PERROT, C. ✱, OI, COUTIÈRE, O. ✱, OI, BOUGAULT, O. ✱, OI,
 LUTZ, ✱, OI, GORIS, O. ✱, OI, HERISSEY, O. ✱, OI, LAU-
 NOY, O. ✱, OI.

MAITRES DE CONFÉRENCES

BEDEL, ✱, OI.	Minéralogie, Législation et Déontologie pharmaceutiques.
CHARONNAT, OI.	Hydrologie et Hygiène.
VALETTE, OA.	Cryptogamie et Technique microbiologique. Pharmacodynamie.
N...	Histoire naturelle.
GUILLOT.	Sciences physiques et chimiques.
PARIS.	Sciences naturelles.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. DOMANGE, OA, trav. pratiques de 1 ^{re} année.	Chimie générale et pharmaceutique.
GAUTIER, OA, trav. pratiq. de 2 ^e et 3 ^e année.	Chimie analytique.
PARIS.	Micrographie.
CORRIEZ, OA.	Physique.
DAVID, OI.	Microbiologie.
COURTOIS.	Chimie biologique, Bromatologie et Pharmacie chimique.

Bibliothécaire en Chef : M. GARNIER, OA.

Bibliothécaire : M^{lle} LAVAUD, OA.



A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MON MARI ET A MON FILS

A MON ONCLE, MONSIEUR RENÉ CHANTEREAU

Pharmacien spécialiste

En témoignage de toute ma reconnaissance.

AUX MIENS, A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. RÉGNIER

**Professeur de Microbiologie à la Faculté de Pharmacie de Paris
Pharmacien des Hôpitaux**

*A qui je dois le sujet de cette thèse et qui
m'a guidée avec une constante bienveil-
lance.*

*En témoignage de ma vive reconnais-
sance et de mon sincère dévouement.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. PICON

Professeur de Physique à la Faculté de Pharmacie de Paris
Pharmacien des Hôpitaux

*Qui m'a fait l'honneur de présider le
Jury de cette thèse.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. M. JANOT

Professeur de Pharmacie galénique à la Faculté de Pharmacie de Paris

*Qui a bien voulu faire partie du Jury
de cette thèse.*

*En témoignage de ma très respectueuse
reconnaissance.*

Contribution à l'étude de la dissociation et de l'hydrolyse de divers sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol

INTRODUCTION

L'usage thérapeutique des alcaloïdes naturels et de certaines bases de synthèse, telles que les bases anesthésiques locales, est aujourd'hui très répandu. Depuis l'époque de l'origine de leur emploi, ces substances sont utilisées sous forme de sels. La nature de l'acide salifiant sembla indifférente aux anciens auteurs qui préconisèrent surtout l'emploi des chlorhydrates et des sulfates. Il était classique, en effet, d'attribuer l'activité physiologique à la base alcaloïdique seule, l'acide n'étant considéré que comme un facteur de solubilisation rendant plus favorable le mode d'application du médicament.

Lors du développement de la théorie de la dissociation ionique des sels, il parut logique d'admettre que le cathion alcaloïdique était seul responsable de l'action physiologique, l'anion paraissant dépourvu de toute activité. Cette hypothèse fut d'ailleurs confirmée par l'expérience classique de Leduc, montrant, au cours de l'électrolyse d'une solution de sulfate de strychnine, l'intoxication par les ions strychnine, d'un lapin constituant la cathode, alors qu'un lapin placé à l'anode ne présentait aucun trouble.

Cependant une autre théorie avait été développée par certains auteurs allemands. A la suite de suggestions formulées par Von Bibra et Harlesz (2), Overton (18) et Meyer (15)

émirent en 1899 et 1900, l'opinion, longtemps admise, selon laquelle l'activité des anesthésiques généraux et des narcotiques serait due à leur dissolution dans les lipoïdes cellulaires et particulièrement dans les lipoïdes nervins. L'action anesthésique serait directement en rapport avec la solubilité du médicament dans les lipides et inversement proportionnelle à sa solubilité aqueuse.

En 1910, O. Gros (8) chercha à étendre cette théorie aux anesthésiques locaux. Pour cet auteur, la petite quantité de base alcaloïdique mise en liberté par hydrolyse du sel en solution aqueuse agirait seule en se fixant sur les lipoïdes cellulaires. Par conséquent, des sels tels que les phosphates et les carbonates seraient plus actifs que les sels d'acides forts, parce qu'ils sont plus hydrolysés en solution aqueuse.

Toutefois, en 1925, M. Régnier (20) avait déjà démontré l'insuffisance de cette théorie. Etudiant l'influence des ions OH^- sur l'activité des solutions de chlorhydrate de cocaïne, cet auteur constata que l'alcalinisation augmentait l'action anesthésique dans une proportion très supérieure à celle de la quantité de base libérée. De plus, l'alcalinisation de solutions de cocaïne base accroissait également leur pouvoir anesthésique. Dans ce cas, il ne pouvait être question d'hydrolyse.

De nouveaux phénomènes qui ne semblent pas davantage en accord avec ces théories, ont été récemment mis en évidence. En 1935, MM. Régnier et David (21) essayèrent différents tampons, en vue de stériliser des solutions de chlorhydrate de cocaïne dans de bonnes conditions de conservation. Or, les solutions tamponnées par des acétates se révélèrent plus actives que celles tamponnées par des phosphates. Cette observation suggéra à ces auteurs l'hypothèse d'une influence possible de l'acide salifiant sur l'activité des bases alcaloïdiques. La confirmation expérimentale fut fournie par l'essai de nombreux sels de cocaïne qui démontra que l'anesthésie de la cornée de lapin variait dans des proportions considérables suivant l'acide combiné à la base cocaïne. Les mêmes faits se retrouvèrent pour les sels d'un anesthésique de synthèse, la base para-aminobenzoyl-

diéthylaminoéthanol (chlorhydrate = novocaïne) non seulement pour l'anesthésie de la cornée (24), mais également pour la variation de la chronaxie du nerf moteur et sensitif de *Rana* (26 et 27) et pour l'anesthésie des *Epinoches* (23). Ces phénomènes sont également visibles au niveau de la cellule : cellule de champignon tel que l'*Ascoïdea rubescens* (28), ou cellule de végétal supérieur tel que l'*Elodea canadensis* (22).

Dans toutes ces expériences, l'ordre d'activité des différents sels est le même : d'une part des sels peu actifs, gluconate, citrate, tartrate, d'autre part des sels très actifs, isobutyrate, benzoate, phénylpropionate, phénylbutyrate, etc..., le chlorhydrate et les sels d'acides minéraux occupant une place intermédiaire. Cette série rappelle celle d'Hofmeister, obtenue pour l'influence des sels sur le gonflement de la gélatine, ou dans l'ordre inverse pour la floculation des albumines. Par contre, elle ne semble pas en rapport avec la solubilité des sels dans les lipoïdes, comme le voudrait la théorie d'Overton et Meyer.

M. Régnier fut donc amené, à la suite de ses expériences, à considérer non seulement l'action de la base alcaloïdique, mais celle de la molécule saline entière. Toutefois, cette hypothèse ne pouvait être admise avant une étude électrochimique des solutions des différents sels d'une même base. Cette étude doit fournir des renseignements sur l'état des molécules alcaloïdiques en solution, particulièrement sur leur dissociation et leur hydrolyse. C'est le but de notre travail.

Connaissant ces phénomènes, il sera plus facile alors de voir quelle part revient, dans l'action physiologique, aux ions, à la molécule de sel, à la molécule de base formée par hydrolyse, et par là de reconnaître quelle est la théorie capable de mieux expliquer les phénomènes observés.

* * *

Dans un premier chapitre de notre travail, nous exposons les résultats de l'étude cryoscopique des solutions de sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol. Ces résul-

tats mettent en évidence la dissociation des sels étudiés ; mais la technique cryoscopique comporte trop d'imprécision pour permettre une détermination exacte des coefficients d'ionisation.

Nous avons donc entrepris, et présenté dans un deuxième chapitre, une seconde série de recherches concernant l'ionisation des sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol, par l'étude de la conductibilité électrique des solutions de ces sels. Cette technique étant suffisamment précise pour le but que nous nous proposons, nous avons pu donner les valeurs des coefficients d'ionisation et des constantes de dissociation de ces sels. Ces résultats sont exposés dans notre second chapitre.

Enfin, dans notre troisième chapitre, nous avons étudié l'hydrolyse des sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol. Cette étude nécessite, d'une part, la détermination des pH des solutions de sels, et, d'autre part, la connaissance des valeurs des constantes de dissociation des acides et de la base constituant ces sels. Ces constantes ont été déterminées à la fois par des mesures de conductivité et par des courbes de neutralisation en fonction du pH, permettant d'évaluer le pK. A partir de ces données, nous avons calculé les degrés et constantes d'hydrolyse des sels étudiés.

* * *

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de la Pharmacie de l'Hôpital Ambroise-Paré et à l'Institut de Biologie physico-chimique.

Nous remercions profondément M. le Professeur J. Régnier pour l'aimable accueil qu'il a bien voulu nous réserver dans son laboratoire et l'intérêt qu'il n'a cessé de nous témoigner.

Nous prions M. le Professeur M. Picon qui s'est si vivement intéressé à ce travail, qui nous a prodigué ses conseils et enfin a bien voulu accepter la présidence de cette thèse, d'agréer nos respectueux remerciements.

Nous sommes heureux enfin d'exprimer notre très vive

gratitude à M. le Professeur M. Janot qui a bien voulu marquer l'intérêt qu'il nous porte en faisant partie de ce jury.

Nos remerciements vont aussi à tous les membres du Laboratoire parmi lesquels Mlle S. Bazin et M. A. Quevauviller qui nous ont apporté leur aide et leurs encouragements pendant ces années de travail.

Enfin nous remercions notre camarade M. P. Gérard dont l'assistance amicale a été si appréciable.

CHAPITRE I

Etude cryoscopique des solutions de sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol.

Il est classique d'attribuer l'activité physiologique d'un sel à l'action exercée par les ions qui le constituent. L'application de cette théorie aux sels d'alcaloïdes conduit à négliger l'influence de l'anion par rapport au rôle du cation alcaloïdique, doué d'une activité considérable. D'après ces considérations, les sels les plus actifs seraient donc ceux dont les solutions contiennent la plus grande proportion de cation libre, c'est-à-dire ceux dont la dissociation électrolytique est la plus poussée.

On sait que l'ionisation des sels est mise en évidence par certains caractères de leurs solutions : les propriétés du solvant apparaissent modifiées plus profondément que ne le laisserait prévoir la concentration moléculaire des solutions ; les ions libérés agissent, en effet, comme autant de particules et leur action s'ajoute à celle des molécules non dissociées.

Parmi ces différentes propriétés, l'abaissement du point de congélation des solutions est l'un des caractères par lesquels la présence des ions se manifeste le plus clairement.

I. — Rappel des lois de la cryoscopie.

Le point de congélation d'une solution est inférieur à celui du solvant pur. Ce phénomène, connu depuis long-

temps, a été étudié par Raoult (19) qui en établit empiriquement les lois en 1882.

Ces lois sont d'ailleurs une extension aux liquides de la théorie cinétique des gaz et peuvent être déduites théoriquement de la loi de Henry et des principes de la thermodynamique.

Selon Raoult (19) et Blagden, l'abaissement du point de congélation obéit à la loi suivante :

L'abaissement du point de congélation d'une solution est proportionnel à sa concentration et inversement proportionnel à la masse moléculaire du corps dissous.

Cette loi s'exprime par la formule :

$$\Delta_t = K \frac{C}{M}$$

$$\text{ou } \Delta_t = Kc, \text{ si } c = \frac{C}{M}$$

Dans cette formule $\Delta_t = T - T_0$, T étant la température de congélation du solvant pur et T_0 la température de congélation de la solution, C est la concentration du corps dissous, c'est-à-dire le rapport du poids en grammes du corps dissous à la quantité de solvant exprimée en cm^3 ; M est la masse moléculaire du corps dissous et K une constante caractéristique du solvant.

Cas des électrolytes : coefficient d'ionisation et constante de dissociation.

La loi de Raoult présente un certain nombre d'exceptions, en particulier dans le cas des solutions concentrées et des solutions d'électrolytes. Pour ces dernières substances, l'abaissement du point de congélation observé est supérieur à celui que prévoit la théorie.

La formule à appliquer devient :

$$\Delta'_t = K c i$$

i étant un facteur correctif, calculé par Van't Hoff (29) et

égal au rapport $\frac{\Delta'_t}{\Delta_t}$, Δ_t étant l'abaissement théorique et Δ'_t l'abaissement observé.

Le développement de la théorie des ions a permis d'attribuer au coefficient de Van't Hoff sa véritable signification : dans une solution d'électrolyte, l'abaissement du point de congélation est proportionnel au nombre de particules, c'est-à-dire à la concentration des ions et à celle des molécules non dissociées.

Si, α représente le degré de dissociation ou coefficient d'ionisation du sel dissout, c'est-à-dire le rapport du nombre de molécules dissociées au nombre total de molécules, v le nombre d'ions fourni par chaque molécule et c la concentration moléculaire de la solution, la solution contient :

$c \propto v$ ions et
 $c - c \propto$ molécules non dissociées, soit en
 tout $c (\alpha v + 1 - \alpha)$ particules.

Dans cette expression, la valeur $(\alpha v + 1 - \alpha)$ représente le coefficient de Van't Hoff, ce qui permet d'écrire

$$i = 1 + \alpha (v - 1)$$

$$\text{d'où } \alpha = \frac{i - 1}{v - 1}$$

Ces relations permettent donc de calculer le degré de dissociation des substances dissoutes à partir des résultats expérimentaux de la mesure de l'abaissement du point de congélation. Le degré de dissociation varie avec la dilution, mais l'ionisation peut également s'exprimer indépendamment de la concentration, par la constante de dissociation.

Soit un corps AB se dissociant en ions A^- et B^+ , selon l'équilibre : $AB \rightleftharpoons A^- + B^+$.

L'application de la loi d'action de masse à cette équation conduit à l'expression de la constante de dissociation K

$$\frac{C_{A^-} \times C_{B^+}}{C_{AB}} = K$$

La relation de cette constante de dissociation K et du degré de dissociation α est la suivante :

Si c représente la concentration moléculaire de la solution du corps AB , les concentrations des ions A^- et B^+ et des molécules AB sont respectivement :

$$\alpha c, \alpha c \text{ et } (1 - \alpha)c$$

En remplaçant par ces valeurs les termes C_{A^-} , C_{B^+} et C_{AB} dans la formule ci-dessus, on obtient :

$$\frac{(\alpha c) (\alpha c)}{(1 - \alpha) c} = \frac{\alpha^2 c}{1 - \alpha} = K$$

Les électrolytes forts ne semblent pas obéir à cette loi et, dans ce cas, leur dissociation ne peut plus s'exprimer par une constante.

Cette équation exprime la loi de dilution d'Ostwald (16), elle peut être étendue aux électrolytes polyvalents.

Soit le cas d'un sel AB^2 , tel qu'un tartrate, se dissociant d'abord en : $AB^2 \rightleftharpoons AB^- + B^+$
puis en : $AB^- \rightleftharpoons A^{--} + B^+$

Selon la loi d'action de masse, on a les équations :

$$\frac{C_{B^+} \times C_{AB^-}}{C_{AB^2}} = K_1$$

et

$$\frac{C_{A^{--}} \times C_{B^+}}{C_{AB^-}} = K_2$$

Ces deux formules contiennent le facteur commun C_{AB^-} dont on peut tirer la valeur, ce qui aboutit à l'équation suivante :

$$\frac{C_{B^+}^2 \times C_{A^{--}}}{C_{AB^2}} = K_1 K_2 = K$$

En admettant pour la première dissociation un coefficient d'ionisation α , et pour la seconde un coefficient β , on a :

$$C_{AB^2} = c (1 - \alpha)$$

et $C_{A^{++}}$ et $C_{B^{+}} = c \alpha \beta$

d'où
$$K = \frac{(c \alpha \beta)^3}{c(1-\alpha)} = \frac{c^2 (\alpha \beta)^3}{1 - \alpha}$$

Si les deux coefficients d'ionisation sont assez proches, on peut les confondre, et écrire :

$$K = \frac{\alpha^3 c^2}{1 - \alpha} \quad \text{pour les sels divalents}$$

et $K = \frac{\alpha^4 c^3}{1 - \alpha} \quad \text{pour les sels trivalents}$

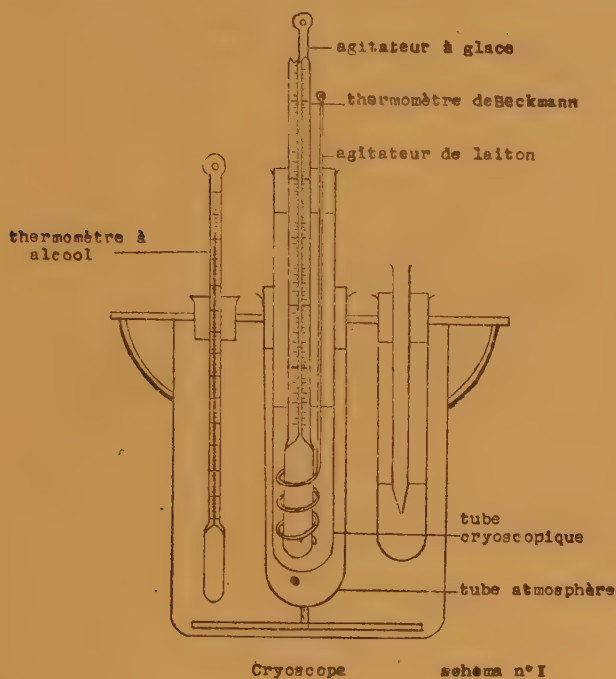
Ces relations, couramment utilisées, ne sont cependant qu'approximatives. En effet, les ions ne se comportent pas rigoureusement comme des molécules neutres, car les attractions électrostatiques qui se développent entre eux varient avec la concentration. Pour traduire exactement les phénomènes, nous devrions substituer à la valeur de la concentration celle de l'activité, selon la notion introduite par Debye et Hückel (5). Toutefois, la précision des mesures courantes de l'abaissement du point de congélation des solutions étant assez réduite, il serait vain de dissocier l'activité de la concentration. Nous nous contenterons donc, dans le cadre de cette étude, de l'application des formules que nous venons de citer.

II. — Appareillage.

L'appareillage destiné aux mesures cryoscopiques est ainsi constitué (fig. 1) :

Une cuve cylindrique de verre épais de 21 cm. de hauteur et de 13 cm. de diamètre est fermée par un couvercle métallique percé de trois trous et d'un orifice ovale. Dans

celui-ci passe un agitateur à glace, constitué par une baguette de métal dont l'extrémité est enroulée en un cercle d'un diamètre légèrement inférieur à celui du vase et permet d'obtenir un brassage destiné à maintenir une température



uniforme au sein du mélange réfrigérant. La température de ce mélange est indiquée par un thermomètre à alcool passant dans une des ouvertures latérales du couvercle. Le deuxième orifice contient un tube à essai fermé d'un bouchon traversé d'une pipette et contenant une petite quantité du liquide à congeler et qui servira éventuellement à amorcer la congélation.

L'orifice central contient la partie principale de l'appareil se composant d'un mandrin ou « tube atmosphère » en verre Pyrex de 17 cm. de hauteur sur 3 cm. de diamètre intérieur, dans lequel plonge le tube cryoscopique de verre Pyrex de 29 cm. de hauteur sur 2 cm. 4 de diamètre intérieur. Ce

tube est maintenu à 1 cm. du fond du mandrin bien sec, à l'aide d'un joint de caoutchouc servant à la fois à obturer le mandrin et à axer le tube cryoscopique. Celui-ci est fermé à sa partie supérieure par un bouchon de caoutchouc percé de deux trous dont l'un maintient le thermomètre et l'autre laisse passer la tige d'un agitateur de laiton dont l'extrémité s'enroule sans frottement autour du réservoir du thermomètre.

THERMOMÈTRE DE BECKMANN.

La mesure de la température est effectuée à l'aide du thermomètre de Beckmann (1). Cet appareil est un thermomètre différentiel à zéro variable, formé d'une tige capillaire placée entre deux réservoirs à mercure, et portant une graduation ne comportant que cinq degrés divisés en centièmes. Le réservoir inférieur, assez grand, fonctionne comme celui d'un thermomètre ordinaire. Le réservoir supérieur est formé d'une ampoule dont le pôle supérieur est relié à la tige graduée, le pôle inférieur étant relié à un diverticule ascendant. Ce second réservoir est un dispositif de déplacement du zéro.

Pour adapter cet instrument à la température de nos expériences, on plonge le réservoir du thermomètre dans la glace fondante. La lecture doit alors se faire aux environs de la graduation cinq.

Si le mercure monte au-dessus de cette graduation, la tige en contient une trop grande quantité. On réchauffe lentement le thermomètre, et lorsque le mercure dépasse légèrement la boule supérieure, il suffit d'une très faible secousse pour en faire tomber une petite quantité dans le réservoir auxiliaire.

Si le mercure n'atteint pas la graduation 5, il faut augmenter la quantité contenue dans le réservoir principal. On réchauffe alors le thermomètre jusqu'à ce que le mercure dépasse la boule supérieure, on retourne l'appareil de bas en haut et, par un léger choc, on fait passer un peu de mercure du réservoir auxiliaire dans la tige graduée.

Le thermomètre est ensuite replongé dans la glace fondante, et les essais sont répétés jusqu'à ce que la colonne de mercure s'immobilise aux environs de la division 5.

La manipulation de ce thermomètre est assez délicate et nécessite beaucoup de soins. En particulier, il faut veiller à un centrage vertical parfait dans le tube cryoscopique et dans l'agitateur, de façon à éviter la rupture de la colonne mercurielle et les frottements susceptibles de dégager de la chaleur.

III. — Technique.

La mesure expérimentale de l'abaissement du point de congélation d'une solution comporte, d'une part, la détermination de la température de congélation du solvant et, d'autre part, celle de la température de congélation de la solution.

a) CONDUITE D'UNE EXPÉRIENCE.

La conserve est remplie d'un mélange réfrigérant constitué par des couches alternées de chlorure de potassium (environ 10 %) et de glace pilée. Ce mélange amène le tube atmosphère à une température d'environ -3° à -4° et fond assez lentement pour permettre une mesure, si la température extérieure est maintenue aux environs de 18° . La température obtenue dans le tube cryoscopique est plus élevée que celle produite par le mélange classique glace et sel marin, mais elle convient mieux pour nos mesures qui ne comportent pas d'abaissement de plus de 1° C.

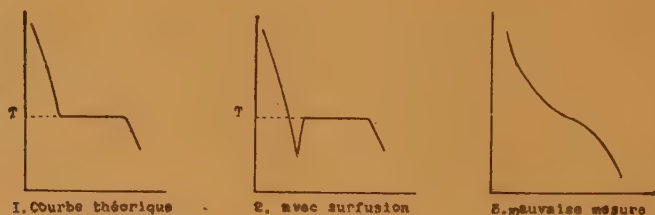
Le mandrin est placé dans la conserve puis garni du tube cryoscopique contenant environ 20 cm^3 de liquide dans lequel on introduit le thermomètre de Beckmann et l'agitateur. Le liquide doit recouvrir de 1 cm. d'épaisseur le réservoir du thermomètre qui ne doit toucher ni les parois du tube, ni l'agitateur. Le tube et le mandrin sont parfaitement obturés pour éviter tout échange avec l'atmosphère.

Un brassage régulier est obtenu à l'aide d'un petit moteur électrique actionnant l'agitateur à raison d'une

oscillation à la seconde. Nous disposons de deux agitateurs dont l'un est réservé à l'eau, l'autre aux solutions salines.

b) OBSERVATION DU PHÉNOMÈNE.

La courbe représentant les variations de température devrait présenter l'allure figurée en 1. Pratiquement, on laisse refroidir la solution dans le tube cryoscopique jusqu'à une température inférieure d'environ 1° à celle du point de congélation supposé. A ce moment, la solution est



Courbes représentant les divers modes de
congélation d'une solution.

en état de surfusion qu'un léger choc de l'agitateur suffit à faire cesser, sans qu'il soit nécessaire d'amorcer la congélation par addition d'un cristal de glace. La température remonte alors légèrement et se fixe au point de congélation pendant quelques instants, avant de redescendre à une valeur approchant celle de la température du réfrigérant. Ces variations de température sont traduites par la courbe 2, sur laquelle on voit qu'il est aisé de déterminer le point de congélation de la solution. La lecture du thermomètre se fait à la loupe pour obtenir plus de précision.

c) PURIFICATION DES SELS. PRÉPARATION DES SOLUTIONS.

Les sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol que nous avons étudiés ont été purifiés suivant la technique

indiquée par MM. Régnier, Liot et David (25) pour la purification du chlorhydrate de cocaïne : le sel est dissout dans l'alcool à 96°, puis la solution est filtrée sur un filtre sans cendres lavé à l'alcool, et répartie dans des boîtes de Pétri. On évapore sous pression réduite, puis le sel ainsi obtenu est lavé à l'éther et séché dans le vide jusqu'à poids constant. Parfois il est nécessaire d'amorcer la cristallisation par l'apport d'un petit cristal.

Toutes les expériences ont été effectuées à l'aide de ces sels purifiés, sauf pour le chlorhydrate de cocaïne qui a été étudié d'une part à l'état purifié, et d'autre part à l'état de sel commercial.

Les solutions ont été préparées au moment de l'emploi dans l'eau obtenue par distillation sur baryte dans un appareil de verre Pyrex, et présentant un pH de 5,4. Le sel a été pesé, par double pesée, dans un verre de montre et transporté dans un dessiccateur. La dissolution a été effectuée dans un ballon jaugé sur lequel repose un entonnoir dont la douille pénètre jusqu'au-dessous du trait de jauge et dont le diamètre est suffisant pour contenir le verre de montre. Celui-ci est renversé dans l'entonnoir de manière à faire passer dans le ballon la majeure partie du sel, puis tout l'ensemble — verre de montre et entonnoir — est rincé à l'eau distillée, et le volume complété jusqu'au trait de jauge.

Tout le matériel, y compris le tube cryoscopique, doit être rigoureusement propre. Entre chaque opération il était lavé au mélange chromique à 80°, longuement rincé et séché à l'abri de la poussière.

d) EXEMPLE D'UNE EXPÉRIENCE.

Le point de congélation de l'eau est mesuré avant et après chaque expérience, les écarts entre ces deux déterminations ont toujours été inférieurs à 0°,01. La différence entre les moyennes de ces deux mesures et le point de congélation de la solution donne la valeur de l'abaissement cryoscopique.

Nous donnons à titre d'exemple, les résultats d'une expérience effectuée sur une solution de phénylpropionate de novocaïne M/20.

- 1° Mesure du point de congélation de l'eau : 4°,65;
- 2° Mesure du point de congélation de la solution : 4°,47;
- 3° Mesure du point de congélation de l'eau : 4°,65.

Abaissement du point de congélation : 4°,65 — 4°,47 = 0°,18.

IV. — Résultats.

Les sels étudiés sont les suivants ; nous avons déterminé leur point de fusion au bain d'huile.

	P. M.	P. F.
Chlorhydrate de cocaïne commercial.....	339,64	184°
Chlorhydrate de cocaïne purifié.....	—	186°
Chlorhydrate de novocaïne	272,63	156°
Phénylpropionate de novocaïne.....	386,23	53°
Isobutyrate de novocaïne	324	69°
Citrate monoacide de novocaïne.....	664	116°
Benzoate de novocaïne	358	41°
Sébacate de novocaïne	438	68°
Tartrate de novocaïne	385,68	125°

De plus, le gluconate de novocaïne et le phénylbutyrate ont parfois été mis en expérience, mais ces sels n'étant pas cristallisés ne possèdent pas de caractères physiques suffisamment constants pour permettre des mesures précises. Le salicylate de novocaïne n'a pu être également étudié en raison de sa décomposition rapide en solution concentrée. Enfin, le campholate de novocaïne et la novocaïne base sont si faiblement solubles dans l'eau que leurs solutions les plus concentrées ne produisent qu'un très faible abaissement cryoscopique, en dehors des limites de précision de la technique employée.

Les valeurs de l'abaissement du point de congélation observé Δ_t sont données dans le tableau n° 1. Chaque chiffre représente la moyenne de trois expériences.

TABLEAU N° 1

Valeurs de Δt_i exprimées en degrés centigrades.

Sels de novocaïne	M/5	M/10	M/20	M/50	M/100	M/200
Sébacate.....		0,272	0,152	0,072	0,035	0,015
Benzoate.....	0,53	0,31	0,175	0,075	0,04	0,02
Tartrate acide.....	0,535	0,31	0,175	0,075	0,04	0,02
Phénylpropionate.....	0,54	0,32	0,18	0,075	0,04	0,02
Phénylacétate.....	0,58	0,325	0,18	0,075	0,04	0,02
Chlorhydrate.....	0,60	0,34	0,18	0,075	0,04	0,02
Isobutyrate.....	0,68	0,36	0,19	0,075	0,04	0,02
Citrate.....	0,73	0,435	0,24	0,13	0,05	0,03
Gluconate.....	0,77	0,405	0,205	0,077	0,04	0,02
Chlorhydrate de cocaïne brut	0,64	0,37	0,185	0,08	0,045	0,02
Chlorhydrate de cocaïne purifié.....	0,625	0,35	0,18	0,075	0,04	0,02

En appliquant la formule $\alpha = \frac{i-1}{v-1}$, dont nous avons donné précédemment la signification, on peut obtenir la valeur du coefficient d'ionisation des substances dissoutes. Ces valeurs sont données dans le tableau n° 2.

TABLEAU N° 2

Valeurs de α

Sels	M/5	M/10	M/20	M/50
Gluconate de novocaïne....	1	1	1	1
Isobutyrate.....	0,83	0,94	1	1
Chlorhydrate de cocaïne...	0,68	0,89	0,90	1
Chlorhydrate de novocaïne.	0,62	0,83	0,95	1
Phénylacétate.....	0,56	0,75	0,95	1
Phénylpropionate.....	0,45	0,72	0,95	1
Benzoate.....	0,43	0,67	0,90	1
Sébacate.....		0,47	0,65	0,94

Calcul des erreurs.

Avant d'interpréter nos résultats, il importe de connaître le degré de précision que peuvent atteindre nos mesures.

Tout d'abord, la pesée des sels, effectuée sur une balance sensible au 1/10 de mg., porte sur des quantités d'environ 3 gr. pour les solutions les plus concentrées, et d'environ 0 gr. 15 pour les solutions les plus diluées ; l'erreur relative est alors de $0,0001/3 = 1/30.000$ dans le premier cas et de : $0,0001/0,15 = 1/1.500$ dans le second.

Les solutions sont faites dans un matériel soigneusement étalonné. Le volume préparé est de 20 cm³, sur lequel il est possible d'effectuer une erreur d'une goutte, soit environ 1/20 de cm³ ; l'erreur relative maxima est donc de 1/1.000.

Enfin, la précision de la détermination de la température dépend du thermomètre dont la sensibilité est de 5/1.000 de degré C. Pour les abaissements moyens de $\Delta(t - t^0) = 0^0,10$, la précision relative est de 1/10, puisque la mesure est le résultat de deux lectures.

L'expression permettant de tirer la valeur du coefficient de Van't Hoff de nos mesures est :

$$i = \frac{\Delta'_{(t)} M v}{K p}$$

dans laquelle M et K sont constants, v étant le volume de la solution et p le poids de substance dissoute. La différentielle logarithmique de cette fonction par rapport aux quantités mesurées donne l'erreur relative :

$$\frac{d(i)}{i} = \frac{d(\Delta'_{(t)})}{\Delta'_{(t)}} + \frac{d(v)}{v} + \frac{d(p)}{p}$$

en prenant les signes positifs.

Celle-ci se trouve donc être au maximum d'environ 1/10, la marge d'erreur relevant surtout des mesures de la température.

Le coefficient d'ionisation α étant en relation simple avec i , l'erreur sur α est la même que sur i .

La précision de nos mesures est donc relativement faible et la détermination du degré de dissociation ne peut être qu'approximative.

V. — Conclusions.

Les résultats exposés dans les tableaux 1 et 2 mettent en évidence les faits suivants :

1° En solution assez diluée (à partir de M/50 et au-dessous), tous les sels de paraaminobenzoylethylaminoéthanol produisent sensiblement le même abaissement cryoscopique ;

2° En solution plus concentrée, l'abaissement du point de congélation varie nettement selon les sels. Il est de plus en plus grand, pour M/5, dans l'ordre suivant : sébacate, benzoate, tartrate acide, phénylpropionate, phénylacétate, chlorhydrate, isobutyrate, citrate dibasique, gluconate. Cet ordre n'est pas simplement celui du poids moléculaire ; d'autres facteurs semblent donc intervenir. Cet ordre n'est pas non plus celui de l'activité anesthésique ;

3° Les substances étudiées se comportent comme des électrolytes. Leur dissociation paraît considérable puisque leur coefficient d'ionisation atteint l'unité à partir de la concentration M/50.

Toutefois, la mesure de cette ionisation n'est qu'approximative, en raison de l'imprécision relative de la méthode cryoscopique et probablement du fait déjà signalé que d'autres facteurs que le poids moléculaire et la dissociation peuvent intervenir, facteurs parmi lesquels on peut sans doute ranger la mise en liberté d'ions supplémentaires par suite de la dissociation hydrolytique des sels dans l'eau.

CHAPITRE II

Etude de la conductivité des solutions de sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol

L'étude cryoscopique des solutions de sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol nous a révélé la présence d'une forte proportion d'ions dans ces solutions. Toutefois, les résultats obtenus ne permettent pas une évaluation exacte de la dissociation des sels dissous.

On sait depuis Faraday (1832) que le passage du courant électrique dans une solution d'électrolyte est attribué à la migration, vers les pôles, des ions porteurs d'une charge positive ou négative.

Ce phénomène fut expliqué, en 1884, par Arrhénius qui émit l'hypothèse d'une dissociation plus ou moins prononcée des électrolytes en ions, en dehors de toute présence de champ électrique. Celui-ci imprime aux ions un mouvement que l'on peut considérer comme uniforme, les anions, chargés négativement, se portant à l'anode, et les cations, chargés positivement, se portant à la cathode.

L'électrolyte parcouru par le courant se comporte comme un conducteur typique dont les propriétés dépendent de la concentration en ions de la solution.

La conductibilité électrique des solutions est donc un phénomène capable de nous renseigner sur la dissociation électrolytique des sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol.

I. — Rappel de la théorie de la conductibilité électrolytique.

a) CONDUCTIVITÉ DES SOLUTIONS.

La portion d'électrolyte séparant deux points, entre lesquels existe une différence de potentiel, peut être définie par sa résistance. Si l est la longueur de l'élément d'électrolyte compris entre les électrodes, s la section de cet élément, sa résistance R s'exprime par la formule :

$$R = \rho \frac{l}{s}$$

ρ est une caractéristique de la solution, elle exprime sa *résistivité*, c'est-à-dire la résistance de l'unité de volume de l'électrolyte, en ohms par cm.

On étudie plus souvent la conductivité des solutions, soit l'inverse de la résistivité :

$$\Lambda = \frac{1}{\rho}$$

La conductivité s'exprime en mhos par cm.

Cette définition s'adresse à un conducteur quelconque. Pour les solutions, la conductivité doit être rapportée à l'unité de masse de substance dissoute dans l'unité de volume de solvant.

On peut donc définir une *conductivité moléculaire* Λ_m : conductivité d'une molécule gramme de produit dissoute dans l'unité de volume de solvant : $\Lambda_m = \frac{\Lambda}{m}$, Λ étant la conductivité de la solution et m sa concentration moléculaire ; et de même une *conductivité équivalente* $\Lambda_e = \frac{\Lambda}{e}$ où e représente la concentration en équivalents grammes par unité de volume ; l'équivalent gramme étant le rapport du poids de la molécule gramme au nombre de valences qui lient les ions la constituant. On emploie couramment comme

unité de volume le cm^3 pour exprimer les concentrations moléculaires ou équivalentes. En appelant c la concentration en équivalents grammes par litre, nous avons :

$$\Lambda_e = \frac{\Lambda}{c} = \frac{1.000 \Lambda}{c \cdot 1.000}$$

Cependant ici nous employons comme unité le dm^3 , pour que ce travail demeure comparable aux études pharmacodynamiques entreprises d'autre part sur les mêmes corps.

On constate que la conductivité équivalente croît quand la concentration de la solution décroît. Mais la croissance de Λ_e n'est pas indéfinie ; à partir d'une certaine dilution, sa valeur reste fixée à une limite qu'elle ne dépasse pas quand la concentration tend à devenir nulle. Cette valeur limite est la *conductivité équivalente limite* (Λ_∞) de la substance, à dilution infinie.

La différence entre les conductivités équivalentes limites de sels formés de divers cations et d'un même anion est constante et indépendante de la nature de l'anion. Il en est de même pour un sel composé de divers anions et d'un même cation.

Kohlrausch a établi que cette relation était valable pour toutes paires d'anions et de cations.

A dilution infinie, la conductivité équivalente apparaît donc comme dépendante de chaque ion qui y contribue par une quantité déterminée, indépendamment de l'autre ion.

On a :

$$\Lambda_\infty = \Lambda_c + \Lambda_a$$

Λ_c et Λ_a sont appelées conductibilités ioniques ou *mobilités*,

Λ_c étant la conductibilité ionique du cation et Λ_a celle de l'anion.

A dilution infinie, tous les ions prennent part au transport du courant, puisque la dissociation est totale. Des solutions

de différents électrolytes contenant un équivalent-gramme, contiennent un nombre équivalent d'ions ; la charge ionique totale est donc égale et les différences entre les conductivités équivalentes ne peuvent provenir que de la différence de vitesse des ions.

La conductivité équivalente limite est donc proportionnelle à la vitesse des deux ions, selon l'expression

$$\Lambda_{\infty} = k u + k v$$

u étant la vitesse du cation, v , la vitesse de l'anion et k une constante identique pour tous les ions et, en réalité, représentée par le Faraday.

Ces formules montrent que la conductivité à dilution infinie est la somme de deux termes : Λ_c et Λ_a appelés conductivités équivalentes ioniques ou mobilité des ions. Vitesse et mobilité des ions sont liées par la relation

$$\begin{aligned} \Lambda_c &= k u & u &= \frac{\Lambda_c}{96.500} \text{ cm. par seconde} \\ &\text{et} & & \\ \Lambda_a &= k v & v &= \frac{\Lambda_a}{96.500} \text{ cm. par seconde} \end{aligned}$$

Les vitesses seront donc exprimées en cm./sec. par volt/cm. et les mobilités seront exprimées par volt/cm.

Cette relation est due à Kohlrausch et appelée loi de la migration indépendante des ions.

Aux concentrations plus fortes, la conductivité est proportionnelle à la concentration des ions, c'est-à-dire au degré de dissociation α , puisque les molécules non dissociées ne conduisent pas le courant.

b) RELATION AVEC LE DEGRÉ DE DISSOCIATION.

La conductivité à dilution infinie est la somme des mobilités de chaque ion :

$$\Lambda_{\infty} = \Lambda_c + \Lambda_a$$

A concentration plus forte elle sera :

$$\Lambda_e = \alpha (\Lambda_c + \Lambda_a)$$

d'où

$$\alpha = \frac{\Lambda_e}{\Lambda_\infty}$$

On voit donc que le degré de dissociation d'un sel est en relation simple avec sa conductibilité électrique.

II. — Technique.

Nos expériences ont consisté à déterminer les conductivités de solutions aqueuses de sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol. Cette mesure se fait par la technique classique de Kohlrausch, utilisant un pont de Wheatstone à corde.

a) PRÉPARATION DES SOLUTIONS.

Des solutions de titre variable de M/10 à M/5.000 ont été préparées extemporanément dans une eau bidistillée fraîche, spécialement préparée. Cette eau dite « eau de conductivité », provenait d'une double distillation sous pression normale, dans un appareil de verre Pyrex, en présence de baryte. Elle était recueillie dans de petits flacons de Pyrex inclinés sur le tube d'écoulement.

Sa conductivité oscille entre $0,90 \cdot 10^{-6}$ et $1,50 \cdot 10^{-6}$ mhos. Elle est donc sensiblement voisine de celle de l'eau dite « en équilibre », eau pure, saturée d'anhydride carbonique atmosphérique aux conditions normales, dont la conductivité est de $0,80 \cdot 10^{-6}$.

Son pH est de 5,8 à 5,9. Cette eau était préparée immédiatement avant chaque mesure, et les variations de sa conductivité, par suite de la présence de l'anhydride carbonique atmosphérique, peuvent être considérées comme nulles.

b) APPAREILLAGE.

La cellule employée est une cuve cylindrique (fig. n° 2) en verre Pyrex de 5 cm. 5 de hauteur sur 2 cm. de diamètre. Les électrodes sont constituées par deux lames de platine arrondies, de 0 mm. 5 d'épaisseur, placées horizontalement à 5 mm. l'une de l'autre et recouvertes de noir de platine par électrolyse d'une solution de chlorure de platine et acétate de plomb.

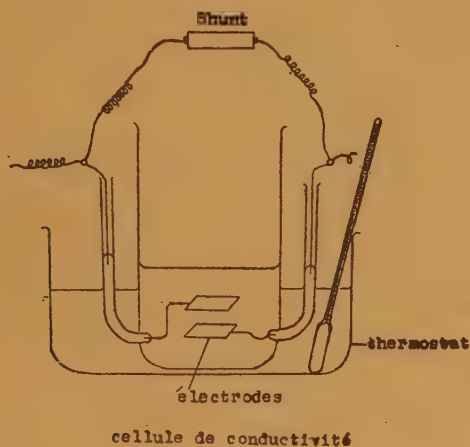


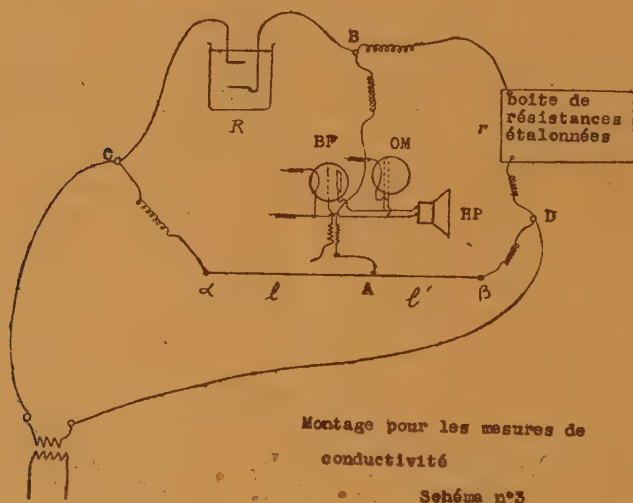
schéma n° 2

Le courant parcourt un volume de liquide d'environ 5 mm. de long sur 5 mm² de section, dont l'évaluation exacte constitue la « constante de la cuve » et se détermine par des mesures de conductivité de solutions connues, soient des solutions de chlorure de potassium à différentes concentrations.

Cette cellule est maintenue à 18°, par un bain-marie isolé, formant thermostat, réglé au demi-degré.

Elle est connectée aux bornes du pont par des fils de cuivre, le contact étant assuré par immersion dans un bain de mercure formant deux branches adjacentes à la cellule dans lesquelles passe un fil de platine relié aux électrodes.

Le courant qui traverse la solution est le courant alternatif du secteur à 50 périodes-seconde environ, sous une différence de potentiel efficace aux bornes de 5 volts. Nous avons fait divers essais avec un courant de 500 périodes fourni par un trembleur, de manière à nous rendre compte si l'électrolyse se produisant avec un courant de plus faible fréquence introduisait une cause d'erreur dans nos mesures. Les résultats ayant été identiques nous avons admis que les causes d'erreur dues à l'électrolyse étaient négligeables. D'autre part, on a un silence absolu dans le diffuseur avec le courant donné par le secteur.



Montage du circuit (voir fig. n° 3) : La cellule est intercalée dans un pont de Wheatstone ; sur la même branche du circuit CBD est placée une boîte de résistances étalonnée de 11.120 ohms. L'autre branche CAD du circuit est constituée par un fil de nickel-chrome ($\alpha\beta$) de 1 mètre de long tendu le long d'une règle graduée en mm. et parcouru par un curseur.

Le pont est établi entre le curseur A et le point B sur le conducteur reliant la cuve à la boîte de résistances. L'appar-

reil de zéro, placé sur ce pont, est constitué par un amplificateur à lampes (deux étages basse fréquence) relié à un diffuseur électrodynamique. Le réglage est d'abord établi au son, par modification des résistances de la boîte étalonnée, puis avec plus de précision, par déplacement du curseur de la corde, en observant la déviation du faisceau cathodique d'une lampe à fluorescence dite « œil magique ». Le curseur A délimite sur le fil calibré tendu $\alpha\beta$, 2 portions $l = \alpha A$ et $l' = A\beta$ ayant pour longueur 1.000 mm- l , correspondant respectivement aux résistances R (cherchée) de la cuve et r (connue) de la boîte étalon. Entre ces données, nous avons la relation : $\frac{R}{r} = \frac{l}{l'}$, lorsque le silence est établi et l'œil magique fermé au maximum,

$$\text{d'où } R = r \frac{l}{l'} = r \frac{l}{1000-l}$$

c) DÉTERMINATION DE LA CONSTANCE DE LA CUVE.

Cette constante « a » exprime en quelque sorte la quantité d'électrolyte qui assure le passage du courant. Dans l'expression de la résistance $R = \rho l/s$, elle représente globalement le rapport l/s .

Pour cette détermination, on mesure la résistance de solutions de chlorure de potassium de conductivité connue, à température constante et égale à 17°.

1° *Solution M/10 de chlorure de potassium* de conductivité connue : $\Lambda = 0,01095$ mhos cm.

Dans un 1^{er} temps, nous avons opéré avec une résistance x seule sur la branche CB. Nous avons obtenu par la manœuvre du curseur

$$l = 490 \text{ mm}$$

$$l' = 510 \text{ mm}$$

$$r = 70 \text{ ohms}$$

Dans un 2^e temps, nous avons fait la mesure avec la cuve et la résistance x placée en série. Dans cette expérience :

$$\begin{aligned}l &= 497 \text{ mm} \\l' &= 503 \text{ mm} \\r &= 105 \text{ ohms}\end{aligned}$$

$$R = \frac{105 \times 497}{503} - \frac{70 \times 490}{510} = 36,7 \text{ ohms}$$

$$a = \frac{R}{\rho} = R \times \Lambda = 36,7 \times 0,01095 = 0,40$$

2° *Solution M/50 de chlorure de potassium* de conductivité connue $\Lambda = 0,00234$ mhos cm. La cuve est seule sur le segment BC. La manœuvre du curseur délimite :

$$\begin{aligned}l &= 496 \text{ mm} \\l' &= 504 \text{ mm} \\r &= 165 \text{ ohms}\end{aligned}$$

$$R = \frac{165 \times 496}{504} = 162,5 \text{ ohms}$$

$$a = 162,5 \times 0,00234 = 0,382$$

3° *Solution M/100 de chlorure de potassium* de conductivité connue $\Lambda = 0,0012$ mhos cm, la cuve est seule sur le segment BC. On a les longueurs :

$$\begin{aligned}l &= 491 \text{ mm} \\l' &= 509 \text{ mm} \\r &= 320 \text{ ohms}\end{aligned}$$

$$R = \frac{320 \times 491}{509} = 309 \text{ ohms}$$

$$a = 309 \times 0,0012 = 0,37$$

La moyenne de ces résultats donne $a = 0,38$, ce qui représente une différence relative de $\frac{40 - 38}{38}$, soit environ 5 %.

d) CONDUITE D'UNE EXPÉRIENCE.

La cellule est soigneusement lavée à l'eau distillée, puis avec la solution à étudier. Celle-ci est versée dans le vase, à 18°, jusqu'à un niveau dépassant d'environ 5 mm. les électrodes, soit un volume d'environ 5 cm³.

Après un repos nécessaire à la stabilisation de la température, on établit le courant. Ce dernier, passant pendant un temps assez court, n'amène aucune élévation sensible de la température.

Le réglage est fait d'abord grossièrement au son, par introduction dans le circuit des résistances de la boîte, puis précisé par déplacement du curseur et observation de l'œil magique à la loupe, comme il a été dit plus haut.

La résistance introduite par la boîte doit être telle que le curseur ne soit que faiblement déplacé, de façon à éviter les erreurs dues au « déséquilibre » des deux branches du circuit. La lecture de la position du curseur se fait sur la règle graduée. Soient l la longueur lue en millimètres, et r la résistance introduite par la boîte, la résistance R de la portion de solution est donnée par la formule :

$$R = r \frac{l}{1\,000 - l}$$

Pour les solutions très diluées, il est nécessaire de shunter la cuve par une résistance connue de 5.000 à 9.000 ohms pour obtenir un réglage suffisamment précis. Cette résistance variant avec la température, l'état hygrométrique de l'air, etc... sa valeur est déterminée à chaque mesure. Soit r' la valeur de cette résistance, la formule à appliquer est alors :

$$R = \frac{r \left(\frac{l}{1.000 - l} \right) \times r'}{r' - \left(r \frac{l}{1.000 - l} \right)}$$

e) CALCUL DES ERREURS.

Les erreurs dont peuvent être entachées ces mesures proviennent des diverses manipulations. Tout d'abord, les pesées de sels destinés aux solutions sont d'environ 0 gr. 20, à 1/2 milligramme près, soit une erreur maxima de $0,5/200$ ou $2,5/1.000$.

Au cours des dilutions, le matériel étant préalablement jaugé, des erreurs systématiques se trouvent éliminées. Une erreur accidentelle d'une goutte représente sensiblement $1/20$ de cm^3 , sur un volume total de 20 cm^3 . La préparation de la solution nécessitant généralement deux dilutions, l'erreur est ici de $5/1.000$.

Soit au total $7,5/1.000$ d'erreur relative pour la préparation des solutions.

Au cours de la mesure de la résistance, on pourrait craindre des erreurs systématiques dues au dispositif employé :

1° D'une part la fréquence du courant alternatif qui doit être pure et assez grande ; nous avons déjà donné page 32 les raisons qui nous ont fait garder le courant alternatif du secteur ;

2° La température du liquide doit être constante et connue, nous avons employé un thermostat à eau réglé au demi-degré ;

3° Les contacts ont été soigneusement vérifiés. Aussitôt qu'un contact était défectueux, l'impossibilité d'obtenir le silence le décelait ;

4° Pour ne pas déphaser le courant, les résistances ne doivent pas présenter de self-induction notable et leurs capacités doivent être sensiblement égales. Le circuit a été monté de telle sorte que la symétrie de l'appareil permet d'éliminer ces erreurs et d'avoir toujours le silence dans le diffuseur ;

5° Cette symétrie est d'ailleurs complétée par les longueurs de l et de l' que nous prenons toujours sensiblement égales en obtenant déjà un silence presque complet par modifi-

cation de la boîte de résistances et en réglant ensuite l'œil magique au moyen du curseur. Les différences entre l et l' sont alors de 1 cm. au maximum ;

6° De plus, nous avons vu que cette mesure donne l'impédance et non la résistance réelle, c'est-à-dire la valeur $\sqrt{r^2 + L\omega}$, dans laquelle r correspond à la résistance réelle, L à la self du circuit et ω à l'alternance du courant. Mais la fréquence de notre courant étant assez faible, le circuit présentant peu de self, on peut confondre résistance avec impédance.

D'autre part, la sensibilité de la mesure ne dépend pas du degré de subdivision de la boîte de résistances étalonnées, car celles-ci peuvent être subdivisées à volonté par la manœuvre du curseur.

Enfin, la sensibilité de l'appareil de zéro est également très supérieure à la précision que peuvent atteindre nos mesures.

Le degré de sensibilité dépend bien davantage de la précision dans la lecture des déplacements du curseur. On a la relation :

$$R = r \frac{l}{1.000 - l}$$

En prenant la dérivée logarithmique, on a :

$$\frac{d(R)}{R} = \frac{d(l)}{l} + \frac{d(1.000 - l)}{1.000 - l}$$

l et $(1.000 - l)$ étant peu différents l'un de l'autre, on peut les confondre et écrire :

$$\frac{d(R)}{R} = 2 \frac{d(l)}{l}$$

La lecture des longueurs se fait au demi-millimètre. Pour une corde d'un mètre, on a donc :

$$\frac{d(R)}{R} = 2 \frac{0,5}{500}, \text{ soit } 2 \text{ ‰}$$

Si la cuve est shuntée par une résistance r' , la résistance mesurée R' devient telle que l'on ait :

$$\frac{1}{R'} = \frac{1}{R} + \frac{1}{r'}$$

d'où l'on déduit :

$$R = \frac{R' r'}{r' - R'}$$

La dérivée logarithmique donne :

$$\begin{aligned} \frac{d(R)}{R} &= \frac{d(R')}{R'} + \frac{d(r')}{r'} - \frac{d(r' - R')}{r' - R'} = \\ &= \frac{d(R')}{R'} + \frac{d(r')}{r'} - \frac{d(r')}{r' - R'} + \frac{d(R')}{r' - R'} \end{aligned}$$

soit pour la valeur de l'erreur maxima :

$$\frac{d(R)}{R} = \frac{d(R')}{R'} + \frac{d(r')}{r'} + \frac{d(r')}{r' - R'} + \frac{d(R')}{r' - R'}$$

La résistance r' servant de shunt est d'environ 10.000 ohms, et la résistance mesurée R' varie de 5.000 à 10.000 ohms.

Si $R' = 5.000$ ohms, $R = \frac{R' r'}{r' - R'} \neq 10.000$, la sensibilité de la mesure des résistances étant de $1/500$, on aura :

$$\frac{d(R)}{R} = \frac{1}{500} + \frac{1}{500} + \frac{20}{5.000} + \frac{10}{5.000} = \frac{5}{500}, \text{ soit } 1\%$$

Si $R' = 9.500$ ohms, R étant peu différent de 190.000, on a :

$$\frac{d(R)}{R} = \frac{1}{500} + \frac{1}{500} + \frac{20}{500} + \frac{19}{500} = \frac{41}{500}, \text{ soit plus de } 8\%.$$

L'erreur relative finale est donc de $5/1.000$ dans le cas de la cuve non shuntée, et de $15/1.000$ si la cuve est shuntée par une résistance sensiblement égale à la sienne, ou de $85/1.000$ si la cuve est shuntée par une résistance 19 fois plus faible que la sienne.

Le premier dispositif procure donc des mesures plus précises; c'est celui que nous avons le plus souvent adopté.

L'erreur relative se répercute sur le calcul du degré de dissociation et de la constante de dissociation, ces valeurs étant en relation simple avec les mesures de la conductivité de la solution.

III. — Résultats.

a) EXEMPLE D'UNE EXPÉRIENCE.

Prenons le cas de la mesure de la conductivité d'une solution M/50 de phénylpropionate de sodium. La lecture du curseur donne $l = 498$ mm. et celle de la boîte de résistances 350 ohms. La résistance mesurée est

$$R = 350 \times \frac{498}{1.000 - 498} = 347 \text{ ohms}$$

La constante de la cuve l/s étant 0,38, la résistivité de l'électrolyte ρ est égale à :

$$\rho = \frac{347}{0,38} = 910 \text{ ohms cm.}$$

Sa conductivité est : $\Lambda = \frac{1}{\rho} = \frac{1}{910} = 0,0011 \text{ mhos cm.}$

La concentration équivalente de la solution, ou concentration en équivalents grammes par litre étant $2 \cdot 10^{-2}$ par dm^3 , la conductivité équivalente est

$$\Lambda_e = \frac{0,0011}{2 \cdot 10^{-2}} = 55 \text{ millimhos cm.}$$

Pour rendre les courbes plus significatives, nous portons en abscisses la valeur du logarithme de la concentration équivalente e . L'extrapolation de la courbe des variations de Λ_e en fonction de logarithme e , montre que cette courbe tend à prendre l'allure d'une droite parallèle à l'axe des abscisses, quand la dilution devient infinie. La droite parallèle à l'axe des abscisses dont cette courbe est à ce moment

l'asymptote a pour ordonnée la conductivité équivalente limite

$$\Lambda_{\infty} = 62 \text{ millimhos cm. à } 18^{\circ}$$

Le coefficient d'ionisation, à la concentration M/50, est donc :

$$\alpha = \frac{\Lambda_e}{\Lambda_{\infty}} = \frac{55}{62} = 0,886$$

La constante de dissociation aura pour valeur :

$$K = \frac{\alpha^2 e}{1 - \alpha} = \frac{(0,886)^2 \times 2 \cdot 10^{-2}}{1 - 0,886} = 13,8 \cdot 10^{-2}$$

b) SELS DE NOVOCAÏNE.

Les sels suivants ont été étudiés : sulfate, citrate dibasique, tartrate neutre, phénylpropionate, benzoate, isobutyrate, chlorhydrate. Les concentrations exprimées en molécules de base par litre sont les suivantes : M/10, M/50, M/100, M/500, M/1.000, M/2.000, M/5.000.

Nous donnerons en exemple les mesures correspondant au chlorhydrate de novocaïne :

Solution M/10

lecture du curseur : 495 mm.

résistance lue sur la boîte : 61 ohms

$$R = 61 \times \frac{495}{1000 - 495} = 60,04 \text{ ohms.}$$

$$\rho = \frac{60,04}{0,38} = 158 \text{ ohms cm.}$$

$$\Lambda = \frac{1}{158} = 0,0063 \text{ mhos cm}$$

La concentration équivalente de cette solution étant 10^{-1} par litre

$$\Lambda_e = 63 \text{ millimhos cm.}$$

Solution M/50

lecture du curseur : 498 mm.

résistance lue sur la boîte : 250 ohms

$$\begin{aligned}R &= 247 \text{ ohms} \\ \rho &= 653 \text{ ohms cm.} \\ \Lambda &= 0,001528 \text{ mhos cm.} \\ \Lambda_e &= 76,4 \text{ millimhos cm.}\end{aligned}$$

Solution M/100

lecture du curseur : 500 mm.
résistance lue sur la boîte : 478 ohms

$$\begin{aligned}R &= 478 \text{ ohms} \\ \rho &= 1257 \text{ ohms cm.} \\ \Lambda &= 0,000795 \text{ mhos cm.} \\ \Lambda_e &= 79,5 \text{ millimhos cm.}\end{aligned}$$

Solution M/500

lecture du curseur : 492 mm.
résistance lue sur la boîte : 2.459 ohms.

$$\begin{aligned}R &= 2.261 \text{ ohms.} \\ \rho &= 5.950 \text{ ohms cm.} \\ \Lambda &= 0,000168 \text{ mhos cm.} \\ \Lambda_e &= 84 \text{ millimhos cm.}\end{aligned}$$

Solution M/1.000

lecture du curseur : 497 mm.
résistance lue sur la boîte : 4.561 ohms.

$$\begin{aligned}R &= 4.470 \text{ ohms.} \\ \rho &= 11.763 \text{ ohms cm.} \\ \Lambda &= 0,000085 \text{ mhos cm.} \\ \Lambda_e &= 85 \text{ millimhos cm.}\end{aligned}$$

Solution M/5.000

On emploie pour que la mesure soit possible un shunt de 10.000 ohms.

lecture du curseur : 500 mm.
résistance lue sur la boîte : 6.864 ohms.

D'après la formule indiquée p. 35 :

$$R = \frac{6.864 \times 10.000}{10.000 - 6.864}$$

$$R = 21.887 \text{ ohms.}$$

$$\rho = 57.596 \text{ ohms cm.}$$

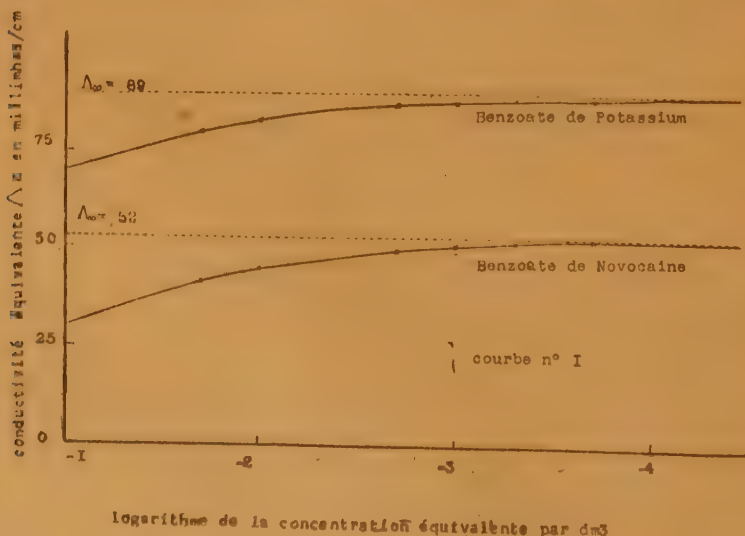
$$\Lambda = 0,0000173 \text{ mhos cm.}$$

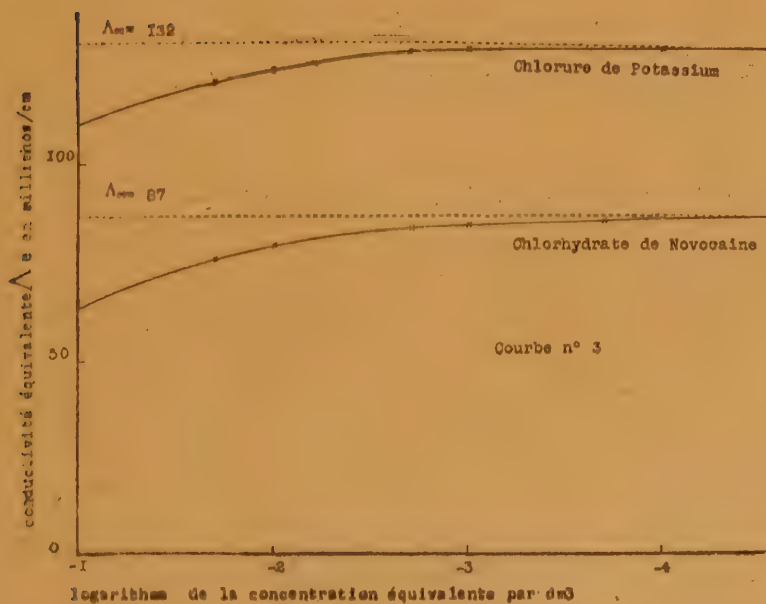
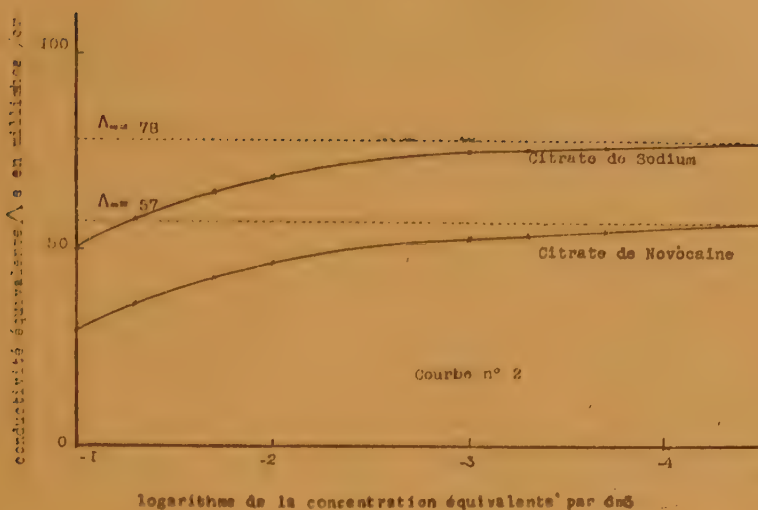
$$\Lambda_0 = 86,5 \text{ millimhos cm.}$$

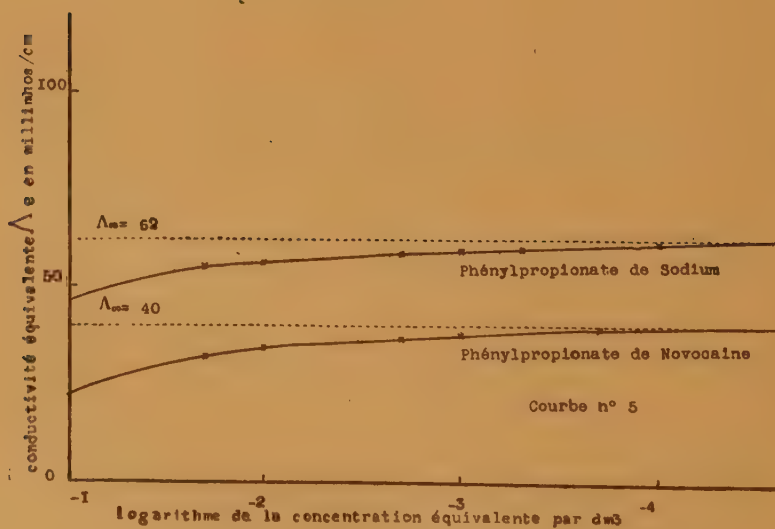
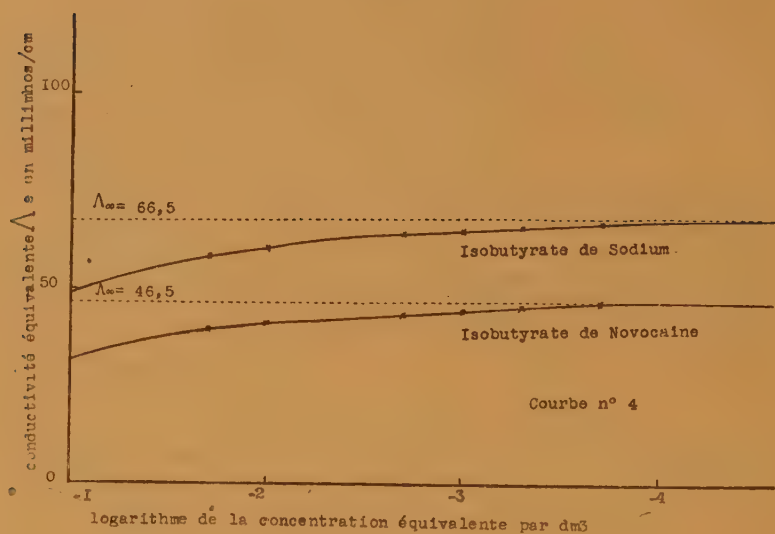
Les valeurs de la conductivité équivalente Λ_e sont données d'une part dans le tableau n° 3 et dans les courbes n° 1 à 7.

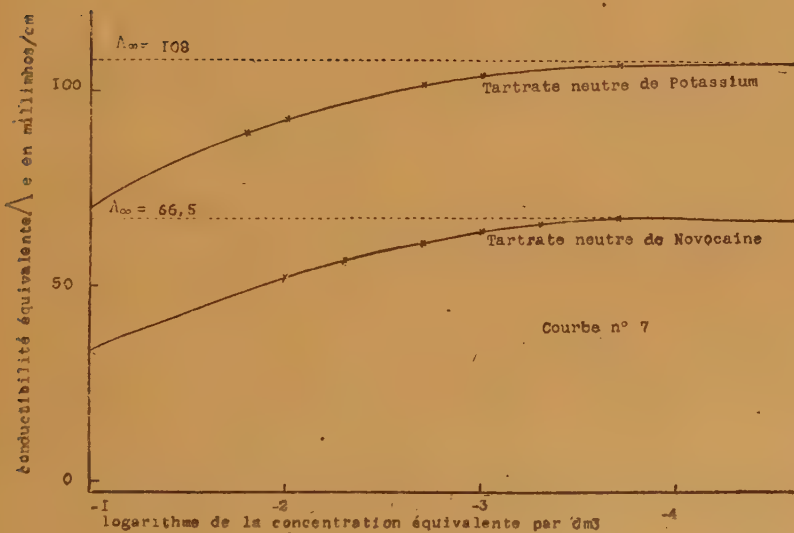
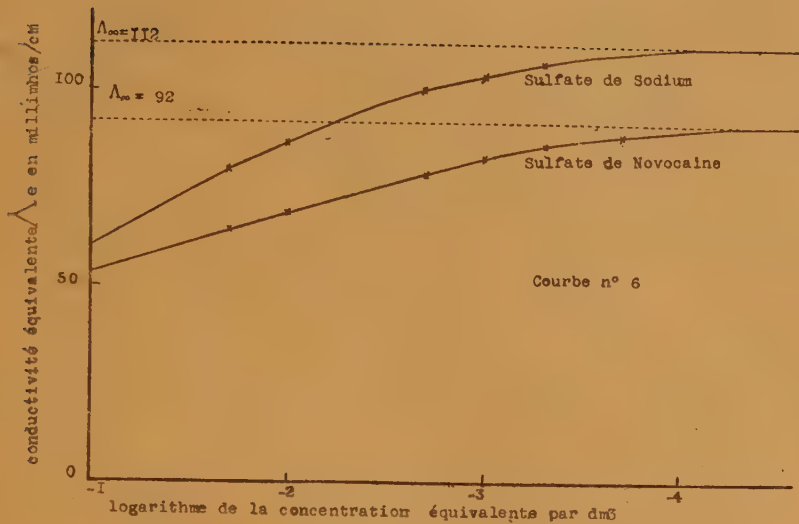
TABLEAU N° 3
Valeurs de Λ_e en millimhos-cm.

Sels de novocaïne	M/10	M/50	M/100	M/500	M/1000	M/2000	M/5000
Benzoate	30	41	45	48,5	49,5		51
Citrate	28,5	43	47	52	53,5	54,5	55
Chlorhydrate	63	76,4	79,5	84	85		86,5
Isobutyrate	32,5	40,5	42	44	45	45,5	46
Phénylpropionate ..	22,5	32	34	37	38	39	
Sulfate	53,2	65,6	68,7	78,8	80,6	84,8	87,7
Tartrate	34,2		48	60	64,3	65,3	66









La conductivité à dilution infinie Λ_{∞} a été déterminée par extrapolation de la courbe $\Lambda_e = f(\log e)$. On peut aussi utiliser une relation empirique fournie par Davies (4) et basée sur la théorie de Debye et Hückel d'après laquelle

$$\Lambda_e = \Lambda_{\infty} - K \sqrt{\Lambda_{\infty} e}$$

d'où l'on tire la valeur :

$$\Lambda_{\infty} = \frac{(K \sqrt{e} + \sqrt{K^2 e + \Lambda_e})^2}{4}$$

K étant une constante égale à 5,24 à 18°.

Les valeurs de Λ_{∞} fournies par ces deux méthodes sont données dans le tableau n° 4.

TABLEAU N° 4

Valeurs de Λ_{∞} en millimhos-cm.

Sels de novocaïne	Méthode graphique	Formule de Davies
Sulfate.....	92	73,18
Citrate	57	50,73
Tartrate	66,5	51,59
Phénylpropionate	40	37,19
Benzoate	52	48,65
Isobutyrate.....	46,5	45,53
Chlorhydrate	87	84,31

A partir de ces valeurs nous pouvons calculer le coefficient d'ionisation par application de la formule :

$$\alpha = \frac{\Lambda_e}{\Lambda_{\infty}}$$

Cette relation ne fait pas intervenir les actions interioniques, ni l'influence de la viscosité due à la solvation des ions. Dans nos expériences, ces phénomènes sont relativement peu importants en eux-mêmes, et la précision de nos mesures n'est pas telle qu'il soit nécessaire d'en tenir compte.

De même, nous ne distinguerons pas activité et concentration ionique, les résultats auxquels nous aboutissons par les formules simplifiées étant suffisants pour le but que nous poursuivons.

Les valeurs du coefficient d'ionisation (degré de dissociation) sont données dans le tableau n° 5.

Par application de la relation d'Ostwald, on obtient la valeur de la constante de dissociation. Cette relation s'exprime par la formule :

$$K = \frac{\alpha^2 e}{1 - \alpha} \text{ pour les sels binaires,}$$

$$\text{et } K = \frac{\alpha^3 e^2}{1 - \alpha} \text{ pour les sels ternaires (tartrate neutre, citrate dibasique)}$$

$$K = \frac{\alpha^4 e^3}{1 - \alpha} \text{ pour les sels quaternaires (citrate trisodique).}$$

Les valeurs de la constante de dissociation sont données dans le tableau n° 5.

C'est ainsi que pour le chlorhydrate de novocaïne en solution $\frac{M}{50}$, pour lequel la conductivité équivalente est $\Lambda_e = 76,4$ millimhos-cm., la conductivité équivalente limite de ce sel étant 87 millimhos-cm., à la concentration $M/50$, le coefficient d'ionisation sera :

$$\alpha = \frac{\Lambda_e}{\Lambda_\infty} = \frac{76,4}{87} = 0,879$$

Nous obtiendrons alors comme valeur de la constante de dissociation

$$K = \frac{\alpha^2 e}{1 - \alpha} = 12,7 \cdot 10^{-2}$$

TABLEAU N° 5

Sel de novocaine	M/10	M/50	M/100	M/500	M/1000	M/2000	M/5000
Benzoate { α { K.....	0,576 7,8.10 ⁻²	0,789 2,94.10 ⁻²	0,855 5,03.10 ⁻²	0,932 2,56.10 ⁻²	0,95 1,8.10 ⁻²		0,98 0,96.10 ⁻²
Citrate { α { K.....	0,50 10 ⁻²	0,754 0,28.10 ⁻²	0,824 0,127.10 ⁻²	0,912 0,138.10 ⁻²	0,939 0,345.10 ⁻⁴	0,956 0,20.10 ⁻⁴	0,965 0,40.10 ⁻⁵
Chlorhydrate { α { K.....	0,724 19.10 ⁻²	0,879 12,7.10 ⁻²	0,915 9,9.10 ⁻²	0,965 5,3.10 ⁻²	0,976 4.10 ⁻²		0,994 3,3.10 ⁻²
Isobutyrate { α { K.....	0,700 16,2.10 ⁻²	0,871 11,7.10 ⁻²	0,904 8,5.10 ⁻²	0,946 3,3.10 ⁻²	0,968 2,9.10 ⁻²	0,98 2,4.10 ⁻²	0,99 1,96.10 ⁻²
Phénylpropionate { α ^p { K.....	0,562 7,22.10 ⁻²	0,800 6,4.10 ⁻²	0,850 4,8.10 ⁻²	0,925 2,28.10 ⁻²	0,950 1,8.10 ⁻²		0,975 0,38.10 ⁻²
Sulfate { α { K.....	0,579 0,46.10 ⁻²	0,713 0,5.10 ⁻²	0,747 0,16.10 ⁻²	0,857 0,17.10 ⁻⁴	0,878 0,55.10 ⁻⁵	0,922 0,25.10 ⁻⁵	0,954 0,75.10 ⁻⁶
Tartrate { α { K.....	0,515 1,10.10 ⁻²		0,724 5,45.10 ⁻⁴	0,900 1,17.10 ⁻⁴	0,965 1,06.10 ⁻²	0,98	0,993 0,22.10 ⁻⁴

c) SELS ALCALINS.

Les mêmes mesures que précédemment ont été effectuées sur les sels alcalins (potassium ou sodium) correspondant aux sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol déjà étudiés.

Les valeurs de la conductivité équivalente aux différentes concentrations sont portées sur les courbes de 1 à 7 et dans le tableau n° 5 bis.

Les valeurs de la conductivité à dilution infinie, celles du coefficient d'ionisation et celles de la constante de dissociation sont données respectivement dans les tableaux n°s 6 et 7.

TABLEAU N° 5 bis
Valeurs de Λ_e en millimhos-cm.

Sels de Potassium et de Sodium	M/10	M/50	M/100	M/500	M/1000	M/2000	M/5000
Benzoate de potassium ..	69	80	82,5	86,5	87		88,5
Chlorure de potassium ..	111	123	125,5		130		
Isobutyrate de sodium ..	49	59	61	64	64,8	65	65,8
Phénylpropionate de sodium ..	46,5	55	56,5	59,5	60	60,5	61
Sulfate de sodium ..	60	80,3	85	101	104	107,5	124
Tartrate neutre de potassium ..	70	88,5	94	102	104		106,4
	M/30	M/150	M/300	M/1500	M/3000	M/6000	M/15000
Citrate tribasique de sodium ..	50	65	68,5	73,5	75	75,5	76,3

TABLEAU N° 6
Valeurs de Λ_∞ en millimhos-cm. à 18°. Sels alcalins.

Benzoate de potassium ..	89
Citrate tribasique de sodium ..	78
Chlorure de potassium ..	132
Isobutyrate de sodium ..	66,5
Phénylpropionate de sodium ..	62
Sulfate de sodium ..	112
Tartrate neutre de potassium ..	108

TABLEAU N° 7

Sel	M/10	M/50	M/100	M/500	M/1000	M/2000	M/5000
Benzoate de K { α	0,775	0,899	0,926	0,972	0,977		0,994
K	$26,7 \cdot 10^{-2}$	$16 \cdot 10^{-2}$	$11,65 \cdot 10^{-2}$	$6,76 \cdot 10^{-2}$	$4,16 \cdot 10^{-2}$		$3,29 \cdot 10^{-2}$
Chlorure de K { α	0,840	0,931	0,951		0,985		
K	$44,2 \cdot 10^{-2}$	$25,1 \cdot 10^{-2}$	$18 \cdot 10^{-2}$		$6,46 \cdot 10^{-2}$		
Isobutyrate { α	0,736	0,886	0,916	0,962	0,974	0,976	0,990
de Na { K	$20,5 \cdot 10^{-2}$	$13,8 \cdot 10^{-2}$	$10 \cdot 10^{-2}$	$4,9 \cdot 10^{-2}$	$3,65 \cdot 10^{-2}$	$3,2 \cdot 10^{-2}$	$1,96 \cdot 10^{-2}$
Phénylpropio- { α	0,75	0,886	0,910	0,96	0,967	0,975	0,990
nate de Na { K	$22,5 \cdot 10^{-2}$	$13,8 \cdot 10^{-2}$	$9,2 \cdot 10^{-2}$	$4,6 \cdot 10^{-2}$	$2,84 \cdot 10^{-2}$	$1,9 \cdot 10^{-2}$	$1,96 \cdot 10^{-2}$
Sulfate de Na { α	0,536	0,717	0,759	0,903	0,930	0,960	0,984
K	$1,33 \cdot 10^{-3}$	$2,08 \cdot 10^{-3}$	$7,25 \cdot 10^{-4}$	$1,21 \cdot 10^{-4}$	$4,59 \cdot 10^{-5}$	$2,21 \cdot 10^{-5}$	$2,38 \cdot 10^{-6}$
Tartrate neu- { α	0,656	0,819	0,870	0,944	0,962		0,985
tre de K { K	$32,8 \cdot 10^{-3}$	$48,1 \cdot 10^{-4}$	$20,4 \cdot 10^{-4}$	$24 \cdot 10^{-5}$	$9,4 \cdot 10^{-5}$		10^{-5}
Citrate triba- { α	0,400	0,710	0,790	0,905	0,930	0,948	0,965
sique de Na { K	$1,15 \cdot 10^{-3}$	$1,88 \cdot 10^{-4}$	$4,96 \cdot 10^{-5}$	$1,51 \cdot 10^{-6}$	$2,87 \cdot 10^{-7}$	$5,2 \cdot 10^{-8}$	$5,32 \cdot 10^{-9}$

d) ACIDES ORGANIQUES SALIFIANT

LA BASE PARAAMINOBENZOYLDIÉTHYLAMINOÉTHANOL.

La conductivité équivalente des acides organiques des sels de novocaïne a été également déterminée aux différentes dilutions. Les valeurs en sont données par le tableau n° 8.

Ces conductivités sont exprimées en millimhos-cm.

TABLEAU N° 8

Acide	M/10	M/50	M/100	M/500	M/1000	M/2000	M/5000
Benzoïque		18,8	27	57,5	78	101	141
Isobutyrique.....	4,29	9,8	13,6	30,9	42,6	58	94,2
Phénylpropionique		11,5	14,9	33,3	46,5	62,6	90
Tartrique	15,4	32,8	44,8	85	107	131	161
	M/30	M/150	M/300	M/1500	M/3000	M/6000	
Citrique	15,7	33,9	44,8	84	104	128,4	

La conductivité équivalente limite n'a pu être obtenue par extrapolation de la courbe $\Lambda_e = f \log e$, car ces acides sont peu conducteurs, et la conductivité propre de l'eau fausse les mesures de la conductivité des grandes dilutions.



Nous ne donnerons en exemple que la courbe représentative des variations de conductivité de la solution d'acide benzoïque. Elle nous montre que toute détermination graphique est impossible.

Dans ce cas, ainsi que nous l'avons vu dans les généralités, p. 28, il suffit de connaître les mobilités des deux ions et d'appliquer la formule : $\Lambda_\infty = \Lambda_c + \Lambda_a$.

La mobilité de l'ion hydrogène est 315,2, celle des ions acides est obtenue à partir des valeurs de Λ_∞ des sels alcalins, en retranchant la mobilité de l'ion métallique, soit 64,2 pour l'ion potassium et 43,2 pour l'ion sodium. Toutes ces mobilités sont exprimées par volt/cm. et fournies par les International Critical Tables (10'). Recherchons par exemple la conductivité équivalente limite de l'acide benzoïque.

Nous avons vu que pour le benzoate de potassium, p. 49

$$\Lambda_{\infty} = 89 \text{ millimhos-cm.}$$

La mobilité de l'ion K^+ étant 64,2 par volt/cm., la mobilité de l'ion benzoïque sera :

$$89 - 64,2 = 24,8 \text{ par volt/cm.}$$

En opérant ainsi pour tous les sels alcalins, les mobilités des anions ainsi obtenues sont respectivement :

Anion benzoïque.....	24,8 par volt/cm.
Anion citrique.....	34,8
Anion isobutyrique	23,3
Anion phénylpropionique.....	18,8
Anion tartrique.....	43,8

En ajoutant à ces chiffres la mobilité de l'ion H^+ , on obtient les valeurs de la conductivité équivalente à dilution infinie des acides correspondants (tableau n° 9). C'est ainsi que la mobilité de l'ion H^+ étant 315,2, nous obtenons comme conductivité équivalente limite de l'acide benzoïque

$$\Lambda_{\infty}^{\circ} = 24,8 + 315,2 = 340 \text{ millimhos-cm.}$$

TABLEAU N° 9

Valeurs de Λ_{∞} exprimées en millimhos-cm. à 18°. Acides organiques.

Acide benzoïque.....	340
Acide isobutyrique	338,5
Acide phénylpropionique	334
Acide tartrique	359
Acide citrique	350

Les valeurs des coefficients d'ionisation et des constantes de dissociation sont données dans le tableau n° 10.

TABLEAU N° 10

Acide		M/10	M/50	M/100	M/500	M/1000	M/2000	M/5000
Benzoïque	α		0,055	0,079	0,169	0,23	0,296	0,415
	K		$6,42 \cdot 10^{-5}$	$6,85 \cdot 10^{-5}$	$6,86 \cdot 10^{-5}$	$6,86 \cdot 10^{-5}$	$6,25 \cdot 10^{-5}$	$5,9 \cdot 10^{-5}$
Isobutyrique ..	α	0,012	0,029	0,040	0,091	0,126	0,171	0,279
	K	$1,62 \cdot 10^{-5}$	$1,73 \cdot 10^{-5}$	$1,67 \cdot 10^{-5}$	$1,85 \cdot 10^{-5}$	$1,80 \cdot 10^{-5}$	$1,75 \cdot 10^{-5}$	$2,17 \cdot 10^{-5}$
Phénylpropio- nique	α		0,034	0,044	0,099	0,139	0,187	0,270
	K		$2,45 \cdot 10^{-5}$	$2,10 \cdot 10^{-5}$	$2,17 \cdot 10^{-5}$	$2,22 \cdot 10^{-5}$	$2,17 \cdot 10^{-5}$	$2,10^{-5}$
Tartrique	α	0,043	0,091	0,125	0,236	0,300	0,365	0,45
	K	$38,6 \cdot 10^{-5}$	$37 \cdot 10^{-5}$	$35,7 \cdot 10^{-5}$	$25 \cdot 10^{-5}$	$26 \cdot 10^{-5}$	$21 \cdot 10^{-5}$	$14,7 \cdot 10^{-5}$
Citrique.....	α	0,025	0,055	0,078	0,157	0,205	0,260	0,350
	K	$19,2 \cdot 10^{-5}$	$19,2 \cdot 10^{-5}$	$19,8 \cdot 10^{-5}$	$17,5 \cdot 10^{-5}$	$15,9 \cdot 10^{-5}$	$13,7 \cdot 10^{-5}$	$13,4 \cdot 10^{-5}$

Ces déterminations nous permettent d'admettre comme valeur de la constante de dissociation de ces acides, les chiffres suivants :

Acide benzoïque	$6,86 \cdot 10^{-5}$
Acide isobutyrique.....	$1,73 \cdot 10^{-5}$
Acide phénylpropionique	$2,22 \cdot 10^{-5}$

Pour les acides polyvalents, les chiffres trouvés ne peuvent séparer les dissociations successives; les différentes constantes seront déterminées ultérieurement par d'autres méthodes, sur lesquelles nous reviendrons plus loin, quand nous aurons à utiliser ces valeurs pour le calcul de l'hydrolyse.

e) NOVOCAÏNE BASE.

Les mesures de la conductivité ont été effectuées à différentes dilutions de la base paraaminobenzoyldiéthylamino-éthanol. Les valeurs obtenues sont données dans le tableau n° 11.

La valeur de la conductivité limite a été calculée par la mobilité des ions, celle de l'ion OH^- ayant pour valeur 175.

La mobilité de l'ion « novocaïne » a été déterminée en retranchant des valeurs de Λ_{∞} des sels de novocaïne, la valeur de la mobilité de l'anion acide obtenue à partir des Λ_{∞}

des sels alcalins. La mobilité de l'ion novocaïne est la suivante :

A partir du benzoate.....	27,2 par volt/cm.
A partir du chlorhydrate.....	21,8
A partir du citrate.....	22,2
A partir de l'isobutyrate.....	23,2
A partir du phénylpropionate...	21,2
A partir du sulfate.....	23,2
A partir du tartrate.....	22,7

Soit comme moyenne : 22,3.

La conductivité à dilution infinie de la base novocaïne est donc : $22,3 + 175 = 197,3$.

Les valeurs du coefficient d'ionisation et de la constante de dissociation sont données dans le tableau n° 11.

TABLEAU N° 11

Titre	Valeur de Λ_e	Valeur de α	Valeur de K_b
			$\frac{\alpha^2 e}{1 - \alpha}$
M/100	8,7	0,044	$20,3 \cdot 10^{-6}$
M/500	16,5	0,084	$15,5 \cdot 10^{-6}$
M/1000	22,5	0,0114	$14,7 \cdot 10^{-6}$
M/2000	30,4	0,154	$14 \cdot 10^{-6}$
M/5000	45,5	0,23	$13,8 \cdot 10^{-6}$

D'après ces résultats, la constante de dissociation de la base novocaïne est d'environ $15,6 \cdot 10^{-6}$. Cette valeur ne peut être considérée comme très exacte, en raison de l'imprécision relative des mesures de cette substance peu soluble et peu conductrice. Une autre détermination par une technique plus précise sera donnée ultérieurement.

Conclusions.

De ces divers résultats nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

1° Les coefficients d'ionisation présentent des valeurs élevées se rapprochant de 1 pour les grandes dilutions et comparables à celles des mêmes sels alcalins. Tous les sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol sont donc fortement dissociés et d'autant plus dissociés que leurs solutions sont plus diluées.

2° Pour tous les sels, la constante de dissociation est élevée et varie plus ou moins fortement selon la concentration de la solution. Les sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol ne suivent donc pas la loi d'Ostwald et se comportent comme des électrolytes forts.

3° Si les sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol sont classés selon l'accroissement de leur dissociation, on constate que l'ordre est légèrement variable selon les dilutions. Si l'on considère particulièrement les solutions M/10 dont les titres sont du même ordre que ceux des solutions utilisées dans les essais pharmacodynamiques, on obtient la série suivante : sulfate, citrate, tartrate, phénylpropionate, benzoate, isobutyrate, chlorhydrate.

Toutefois ces conclusions ne peuvent être admises sans réserves, car nous n'avons pas tenu compte de l'hydrolyse. Ce dernier phénomène peut, en effet, apporter une perturbation notable par suite de la présence d'autres ions, en particulier d'ions OH^- et H^+ très mobiles, qui, s'ils sont en proportions suffisantes peuvent fausser complètement les résultats de nos mesures.

CHAPITRE III

Etude de l'hydrolyse des sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol.

L'étude cryoscopique des solutions de sels de novocaïne et la mesure de leur conductibilité électrique nous ont montré l'existence d'une forte dissociation de ces sels.

Cependant cette ionisation ne peut être considérée comme un fait bien établi, tant que nous ignorons l'importance de l'hydrolyse de ces substances. En effet, si ces sels étant formés d'une base faible et parfois également d'un acide faible, sont capables d'être partiellement décomposés par action des ions de l'eau, on ne peut *à priori* distinguer si les ions décelés dans la solution par les phénomènes déjà étudiés, proviennent de l'ionisation du sel ou bien de l'acidification ou de l'alcalinisation (libération d'ions H^+ et OH^-) que l'hydrolyse du sel provoque à partir des ions de l'eau.

Comme nous allons le voir, l'étude de l'hydrolyse d'un sel comporte la détermination du pH de ses solutions et celle des constantes de dissociation de l'acide et de la base ayant donné naissance à ce sel. Ces valeurs ont été déterminées avant que le calcul du degré et de la constante d'hydrolyse ne soit effectué.

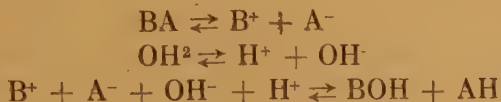
I. — Théorie de l'hydrolyse des sels.

1° RÉACTIONS.

L'hydrolyse est la décomposition d'un sel dissous par l'eau en ses constituants acide et base. Ce phénomène n'est appréciable que si le sel est formé d'un acide ou d'une base

faible, c'est-à-dire peu dissocié. *Il existe donc une relation entre l'hydrolyse d'un sel et les constantes de dissociation de l'acide et de la base qui le constituent.*

Soit un sel AB donnant en solution les ions A^- et B^+ . Ceux-ci réagissent avec les ions de l'eau, suivant les réactions d'équilibre :



Soit en faisant la somme :



Si l'acide AH et la base BOH sont faiblement dissociés, les quantités d'ions A^- et B^+ dépassent, dès la mise en solution du sel BA, les valeurs d'équilibre des constantes de dissociation de l'acide : $K_a = \frac{[A^-] \times [H^+]}{[AH]}$, et de la

base $K_b = \frac{[B^+] \times [OH^-]}{[BOH]}$. Les ions A^- s'unissent donc aux ions H^+ et les ions B^+ aux ions OH^- , jusqu'à ce que les équilibres précédents soient atteints. Les ions H^+ et OH^- de l'eau disparaissent pour former l'acide AH et la base BOH. L'équilibre primitif : $H^2O \rightleftharpoons OH^- + H^+$ est détruit, et une certaine quantité d'eau s'ionise pour que le produit $[H^+] \times [OH^-]$ demeure constant.

Si la quantité d'ions H^+ disparue pour former l'acide AH est supérieure à celle des ions OH^- qui se sont unis aux ions B^+ , c'est-à-dire si la base BOH est plus dissociée que l'acide AH, il reste un excès d'ions OH^- qui donne à la solution une réaction alcaline.

Dans le cas inverse, la solution présente une réaction acide.

On voit donc qu'aussi bien dans le premier cas que dans le dernier il existe une relation entre l'hydrolyse d'un sel et le pH de ses solutions.

2° CONSTANCE D'HYDROLYSE D'UN SEL EN SOLUTION AQUEUSE.
SES RELATIONS AVEC LES CONSTANTES DE DISSOCIATION
DE L'ACIDE ET DE LA BASE QUI LE CONSTITUENT.

L'équilibre d'hydrolyse peut être représenté par l'équation :



En appliquant la loi d'action de masse à cette équation, on obtient l'expression de la *constante d'hydrolyse* Kh

$$Kh = \frac{[BOH] \times [AH]}{[A^-] [B^+] \times [OH^2]}$$

Si la solution est suffisamment diluée, $[OH^2]$ peut être considérée comme constante, et la forme approximative de la constante d'hydrolyse devient :

$$Kh = \frac{[BOH] \times [AH]}{[B^+] [A^-]}$$

a) *Cas d'un sel d'acide fort et de base faible.*

L'acide AH est complètement dissocié; les ions H^+ et A^- ne tendent donc pas à s'unir et l'équilibre d'hydrolyse se réduit à l'équation :



L'expression de la constante d'hydrolyse devient alors :

$$Kh = \frac{[BOH] \times [H^+]}{[B^+]}$$

Or les équilibres suivants coexistent dans la solution :



Ces équilibres sont régis par la loi d'action de masse qui donne :

$K = \frac{[H^+][OH^-]}{[OH^2]}$ ou $[H^+][OH^-] = K_e$, produit ionique de l'eau ;

et $\frac{[B^+][OH^-]}{[BOH]} = K_b$, constante de dissociation de la base.

Si nous faisons le rapport $\frac{K_e}{K_b}$, nous obtenons :

$\frac{[H^+][OH^-][BOH]}{[B^+][OH^-]} = \frac{[H^+][BOH]}{[B^+]}$, expression qui correspond à la valeur de la constante d'hydrolyse.

La constante d'hydrolyse d'un sel d'acide fort et de base faible est donc égal au quotient du produit ionique de l'eau par la constante de dissociation de la base, soit :

$$K_h = \frac{K_e}{K_b}$$

b) *Cas d'un sel d'acide faible et de base faible.*

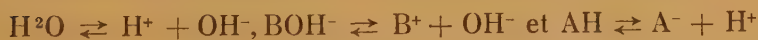
L'équilibre d'hydrolyse est ici :



La constante d'hydrolyse s'exprime par :

$$K_h = \frac{[BOH] \times [AH]}{[B^+][A^-]}$$

La solution contient les ions suivants en équilibre :



De ces équations, on tire l'expression des constantes de dissociation pour l'eau :

$$K_e = [H^+] \times [OH^-], \text{ pour la base } K_b = \frac{[B^+] \times [OH^-]}{[BOH]}$$

$$\text{et pour l'acide : } K_a = \frac{[A^-] \times [H^+]}{[AH]}$$

Si l'on fait le rapport $\frac{K_e}{K_a K_b}$, on obtient :

$$\frac{[\text{OH}^+] \times [\text{H}^+] \times [\text{AH}] \times [\text{BOH}]}{[\text{A}^-] [\text{H}^+] [\text{B}^+] [\text{OH}^-]} = \frac{[\text{AH}] \times [\text{BOH}]}{[\text{A}^-] [\text{B}^+]},$$
 expression de la constante d'hydrolyse.

Un sel d'acide faible et de base faible a donc une constante d'hydrolyse égale au quotient du produit ionique de l'eau par le produit des constantes de dissociation de l'acide et de la base, soit :

$$K_h = \frac{K_e}{K_a K_b}$$

3^e DEGRÉ D'HYDROLYSE.

Le degré d'hydrolyse est le rapport du nombre de molécules hydrolysées au nombre total de molécules mises en solution. On exprime le degré d'hydrolyse x en fonction de la constante d'hydrolyse par les formules suivantes :

a) *Cas d'un sel d'acide fort et de base faible.*

Si v est le volume d'une solution contenant une molécule gramme du sel BA, les concentrations en molécules grammes ou en ions grammes par litre de solution seront, si l'on se reporte aux équations qui ont mené à la définition de la constante d'hydrolyse.

$$[\text{H}^+] = \frac{x}{v} \quad [\text{BOH}] = \frac{x}{v} \quad \text{et} \quad [\text{B}^+] = \frac{1-x}{v}$$

La constante d'hydrolyse, s'exprimant dans ce cas, comme nous l'avons vu par :

$$K_h = \frac{[\text{BOH}] \times [\text{H}^+]}{[\text{B}^+]}$$

On aura :

$$K_h = \frac{\frac{x}{v} \times \frac{x}{v}}{\frac{1-x}{v}} = \frac{x^2}{(1-x) v}$$

d'où

$$x = \frac{v Kh}{2} + \sqrt{\frac{v^2}{4} Kh^2 + v Kh}$$

si Kh est petit, x est également petit et l'expression se réduit *approximativement* à

$$x = \sqrt{v Kh} \text{ ou } x = \sqrt{\frac{Kh}{c}}$$

c étant égal à $\frac{1}{v}$, c'est-à-dire à la concentration du sel en molécules grammes par litre.

b) *Cas d'un sel d'acide faible et de base faible.*

Si $\frac{x}{v}$ est la concentration de BOH, celle de AH sera également $\frac{x}{v}$, la concentration des ions B^+ et A^- sera $\frac{1-x}{v}$
d'où :

$$Kh = \frac{\frac{x}{v} \times \frac{x}{v}}{\frac{1-x}{v} \times \frac{1-x}{v}} = \frac{x^2}{(1-x)^2}$$

De cette expression on tire la valeur de x :

$$x = \frac{\sqrt{Kh}}{1 + \sqrt{Kh}}$$

Si Kh est petit on a approximativement $x = \sqrt{Kh}$.

Dans le cas d'un sel d'acide faible et de base faible le degré d'hydrolyse peut donc être considéré de façon approchée comme indépendant de la concentration.

Toutefois, ces relations ne sont pas applicables aux solutions infiniment diluées car l'ionisation de l'acide AH et de la base BOH (ici supposée nulle) entre alors en jeu.

On voit donc que, s'il est possible d'exprimer de façon

exacte la constante d'hydrolyse d'un sel, on ne peut exprimer que de façon approchée le degré d'hydrolyse.

4^o RELATIONS DE LA CONSTANCE D'HYDROLYSE D'UN SEL EN SOLUTION AQUEUSE AVEC LE pH DE LA SOLUTION.

a) Cas d'un sel d'acide fort et de base faible.

Nous avons vu précédemment que la concentration des ions hydrogène est donnée par l'expression suivante :

$$[H^+] = \frac{x}{v} = xc$$

mais $x = \sqrt{\frac{Kh}{c}}$ soit $x = \sqrt{\frac{Ke}{Kb \times c}}$

donc $[H^+] = \sqrt{\frac{Ke}{Kb}} \times c$

d'où $pH = \frac{\text{col } Ke - \text{col } Kb + \text{col } c}{2}$

Par analogie avec l'indice de Sørensen on donne au cologarithme des constantes de dissociation la dénomination pK . L'expression devient alors

$$pH = \frac{pKe - pKb - \log c}{2}$$

D'après ces relations il est possible de calculer la constante d'hydrolyse si l'on connaît la concentration en ions H^+ de la solution :

en effet $x = [H^+] v$ et $Kh = \frac{x^2}{(1-x)v}$

d'où

$$Kh = \frac{[H^+]^2 v}{1 - v [H^+]}$$

b) *Cas d'un sel d'acide faible et de base faible.*

Dans ce cas, l'acide AH formé se dissocie suivant l'expression :

$$K_a = \frac{[H^+][A^-]}{[AH]}$$

La concentration des ions hydrogène est donc :

$$[H^+] = K_a \frac{[AH]}{[A^-]}, \text{ mais } [AH] = \frac{x}{v} \text{ et } [A^-] = \frac{1-x}{v}$$

d'où

$$[H^+] = K_a \frac{x}{1-x}$$

D'autre part, nous avons vu que la constante d'hydrolyse est donnée par l'expression : $K_h = \frac{x^2}{(1-x)^2}$

On a donc $[H^+] = K_a \sqrt{K_h}$, mais puisque $K_h = \frac{K_e}{K_a K_b}$; on a

également $[H^+] = \sqrt{\frac{K_e \times K_a}{K_b}}$

d'où

$$pH = \frac{\text{col } K_e + \text{col } K_a + \log K_b}{2}$$

soit :

$$pH = \frac{pK_e + pK_a - pK_b}{2}$$

Il ressort de cette formule que le pH d'une solution de sel d'acide faible et de base faible est indépendant de la concentration. Connaissant la concentration en ions hydrogène de la solution, il est aisé de calculer la constante d'hydrolyse par l'expression :

$$[H^+] = K_a \times \sqrt{K_h}$$

d'où l'on tire :

$$K_h = \frac{[H^+]^2}{K_a^2}$$

Quoi qu'il en soit, l'hydrolyse des sels peut être déterminée par deux méthodes :

1° par la mesure des constantes de dissociation des acides et des bases ayant donné naissance à ces sels ;

2° par la mesure des pH des solutions de ces sels.

Toutefois, la détermination à partir des valeurs du pH des solutions ne tenant pas compte de l'ionisation de l'eau, ne saurait être appliquée sans erreur aux sels peu hydrolysés (moins de 1 %) (1).

Par ailleurs, les formules faisant intervenir les constantes de dissociation des acides et des bases paraissent fournir de meilleurs résultats que celles qui font intervenir le pH , car ces constantes de dissociation peuvent être déterminées avec une assez grande précision (2).

II. — Détermination des constantes de dissociation de la base paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol et des acides des principaux sels organiques de cette base.

Les constantes de dissociation de la base novocaïne et des acides organiques de ses sels ont été déterminées à partir de nos mesures de conductivité. Mais comme nous l'avons déjà fait remarquer, les valeurs obtenues peuvent être faussées par l'hydrolyse des sels.

Nous disposons d'une autre méthode de détermination qui présente l'avantage de fournir les valeurs des différentes constantes correspondant aux diverses fonctions des acides et des bases polyvalentes. Cette méthode est basée sur les variations du pH au cours de la neutralisation.

a) LE pH AU COURS DE LA NEUTRALISATION.

Dans le cas d'un acide fort neutralisé par une base forte, tous les constituants sont complètement dissociés. Il s'en-

(1) Voir à ce sujet : Kholtoff, *Détermination de la concentration des ions hydrogène*. Traduction Vellinger. Ed. Gauthier-Villars, Paris, 1926, p. 18.

(2) Voir à ce sujet : S. Glasstone, *Electrochimie des solutions*. Traduction P. Dupont et P. Jacquet. Ed. F. Alcan, Paris, 1936, p. 187.

suit que le pH varie régulièrement au fur et à mesure de la disparition des ions H^+ qui s'unissent aux ions OH^- , jusqu'à atteindre la neutralité à pH 7, lorsque tout l'acide est exactement neutralisé.

S'il s'agit d'un acide faible neutralisé par une base forte ou d'une base faible neutralisée par un acide fort, on ne peut déduire le pH de la concentration des ions H^+ ou OH^- non neutralisés. En effet, le sel formé s'hydrolyse et les réactions :



modifient les concentrations d'ions H^+ ou OH^- .

A la neutralisation le pH est différent de 7 et correspond, suivant les cas, à la valeur :

$$pH = \frac{pK_e - pK_a - \log c}{2} \text{ ou } pH = \frac{pK_e - pK_b - \log c}{2}$$

S'il s'agit d'un acide faible, la concentration des ions hydrogène est donnée par la formule :

$$K_a = \frac{[H^+] [A^-]}{[AH]}$$

ou sous sa forme logarithmique :

$$\log [H^+] + \log \frac{[A^-]}{[AH]} = \log K_a$$

soit
$$pH = -\log K_a + \log \frac{[A^-]}{[AH]}$$

Or la concentration de A^- est égale à αc , α étant le degré de dissociation de l'acide et c sa concentration. D'autre part, la concentration des molécules non dissociées AH est $(1 - \alpha)c$, d'où :

$$pH = pK_a + \log \frac{\alpha}{1 - \alpha}$$

Si la moitié des molécules sont dissociées, on a : $\alpha = 1 - \alpha$

d'où : $\log \frac{\alpha}{1 - \alpha} = 0$

et : $pH = pKa$

Le sel étant plus dissocié que l'acide, la concentration αc des ions A^- peut être assimilée, sans grande erreur, à la concentration du sel formé.

Inversement, les molécules non dissociées $1 - \alpha$, ont une concentration $(1 - \alpha) c$ très voisine de la concentration de l'acide.

On peut donc écrire : $pH = pKa + \log \frac{\text{sel}}{\text{acide}}$.

Quand il y a dans la solution autant d'acide que de base, c'est-à-dire à la demi-neutralisation, on a :

$$\log \frac{\text{sel}}{\text{acide}} = 0 \text{ et}$$

$$pH = pKa$$

Cette équation simplifiée, due à Henderson (10) se vérifie bien pour les pH moyens.

Dans le cas de la neutralisation d'une base faible, on a :

$$pH = pKb + \log \frac{[B^+]}{[BOH]} = pKb + \log \frac{\text{sel}}{\text{base}}$$

Si l'on trace la courbe des variations du pH en fonction de la quantité de base ou d'acide ajoutée jusqu'à la neutralisation, on obtient une courbe caractéristique, montrant entre deux limites horizontales correspondant au point de départ où le corps est pur et au point d'équivalence où le corps est exactement saturé, une forme en S dont le point d'inflexion (à tangente verticale) correspond exactement à la demi-neutralisation, donc à la valeur du pK .

Si la substance à neutraliser est polyvalente, on obtient plusieurs points d'inflexion successifs correspondant aux diverses neutralisations.

b) TECHNIQUE DE DÉTERMINATION DU pK .

D'après ce que nous venons de voir, la détermination du pK des acides et des bases faibles consiste à mesurer le pH d'une solution d'acide ou de base, dans laquelle on ajoute progressivement une quantité connue de soude ou d'acide chlorhydrique, jusqu'à neutralisation complète. On trace ensuite la courbe des variations du pH en fonction des quantités d'acide ou de base ajoutées, et le pH correspondant au point d'inflexion donne directement la valeur du pK s'il s'agit d'un acide. Pour une base, il faut en déduire la concentration des ions $[OH^-]$, par l'équation :

$$pH + p\ OH = pK_e$$

d'où $p\ OH = pK_e - pH$

soit $p\ OH = 14,14 - pH$

1° Préparation des solutions.

Les solutions sont préparées extemporanément dans une eau bidistillée fraîche, dix prélèvements de 10 cm^3 de solution $M/10$ d'acide à titrer sont additionnés de quantités croissantes de 1 à 10 cm^3 de soude $M/10$ et d'une quantité d'eau bidistillée convenable pour amener le volume à 20 cm^3 . Si l'acide est polyvalent, on fait autant de séries de 10 prélèvements qu'il existe de fonctions acides : la première série contient de 1 à 10 cm^3 de soude $M/10$, la seconde de 10 à 20 cm^3 , etc., de façon que les différentes fonctions soient successivement saturées. Si l'acide n'est pas suffisamment soluble, on utilise une solution aussi concentrée que possible, soit $M/30$ pour l'acide benzoïque, et l'on sature par une solution de soude de même titre.

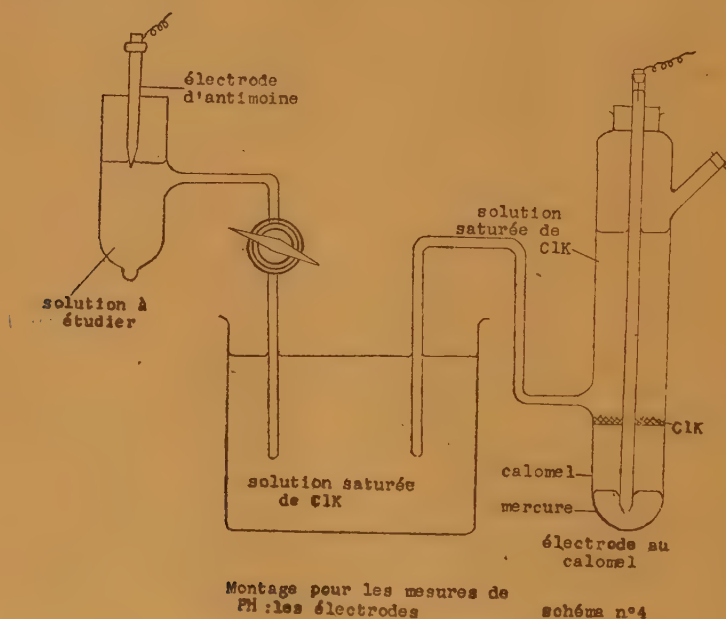
La novocaïne base a été neutralisée de la même manière par l'acide chlorhydrique, les solutions étaient ici $M/25$.

Le pH de ces solutions est ensuite mesuré sur chaque prélèvement.

2° Mesure du pH.

La mesure du pH a été effectuée par la méthode électrométrique, à l'aide d'une électrode d'antimoine selon le dispositif de Vlès (30).

La chaîne comprend une électrode d'antimoine, la solution à étudier, une solution saturée de chlorure de potassium, et une électrode à calomel-chlorure de potassium saturée.



L'électrode d'antimoine, baguette effilée préparée par fusion de l'antimoine dans un tube de verre chauffé et étiré, plonge dans la solution à étudier, qui est elle-même reliée à la cuve de chlorure de potassium par un robinet non graissé, humecté de solution. L'électrode à calomel plonge également dans la solution de chlorure de potassium par son extrémité effilée (voir fig. n° 4).

La différence des deux tensions partielles de chaque pôle est donnée par la différence de potentiel existant aux deux

extrémités de la chaîne. Cette différence de potentiel est mesurée par opposition à un élément d'accumulateur suivant la méthode de compensation de Poggendorff (fig. n° 5).

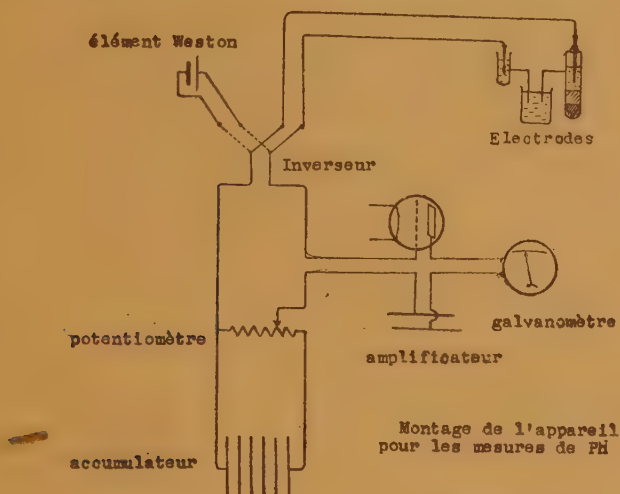


schéma n° 5

. Les pôles de la chaîne sont opposés à ceux de l'accumulateur dont on règle la tension par un potentiomètre gradué. Ils sont également reliés à un appareil de zéro, constitué par un galvanomètre à cadre mobile, sensible au millivolt, formant un spot lumineux sur une graduation. Un montage d'amplification est intercalé entre la chaîne et le galvanomètre pour donner plus de sensibilité aux mesures. La force électromotrice de l'accumulateur est déduite de la graduation lue sur le potentiomètre, en comparaison avec celle obtenue pour une pile étalon (élément Weston).

Les pH ne sont pas déduits par le calcul, des tensions observées, mais obtenus par la courbe des pH en fonction des tensions fournies par des tampons étalons de Clark (3) dont le pH est mesuré au préalable à l'électrode d'hydrogène. En choisissant des tampons voisins du pH de la solution à étudier, la courbe obtenue est une droite, sur laquelle il est aisé de déterminer le pH correspondant à la tension fournie par le liquide mis en expérience.

La mesure s'effectue en plaçant 5 cm³ de solution dans une petite cuve reliée à la solution de chlorure de potassium. L'électrode d'antimoine plonge d'environ 5 mm. dans le liquide à étudier. Toutes les connexions étant établies, on manœuvre le potentiomètre jusqu'à ce que le spot du galvanomètre ne dévie plus. On note alors la division du potentiomètre, soit a .

On fait ensuite la même mesure en opposant les pôles de l'accumulateur à ceux d'un élément Weston fournissant 1 volt, 018. Soit p la division du potentiomètre.

La tension fournie par la solution sera :

$$\frac{1,018 \times p}{a} \text{ volts}$$

On mesure également, à la même température, la force électromotrice fournie par trois solutions tampons de Clark étalonnées à l'électrode d'hydrogène. Puis on établit la courbe comme il a été dit précédemment et on en déduit le pH cherché. Nous avons maintenu constante la température du laboratoire à 1° près, pendant nos expériences, la propreté des contacts étant soigneusement vérifiée.

3° Courbe de neutralisation : Détermination du pK .

Les pH étant déterminés, on trace une courbe de neutralisation en portant en abscisses les nombres de centimètres cubes de soude ou d'acide chlorhydrique ajoutés, et en ordonnées les valeurs du pH des solutions. On trace ensuite la courbe dérivée de cette première courbe pour déterminer, avec plus de précision, l'emplacement des points d'inflexion correspondant aux diverses neutralisations. On obtient ainsi les valeurs exactes des quantités de soude ou d'acide ajoutées, correspondant à la demi-neutralisation ; en la reportant sur la première courbe, on obtient directement la valeur du pH correspondant au pK .

De la valeur du pK , on déduit la valeur de la constante de dissociation, en appliquant la formule :

$$pH = \log \frac{1}{[H^+]}$$

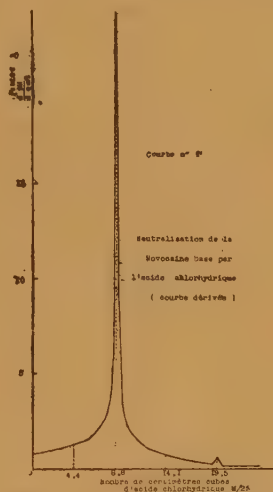
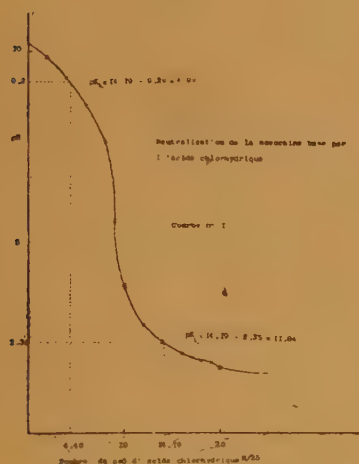
d'où

$$[H^+] = \frac{1}{10^{pH}}$$

c) RÉSULTATS.

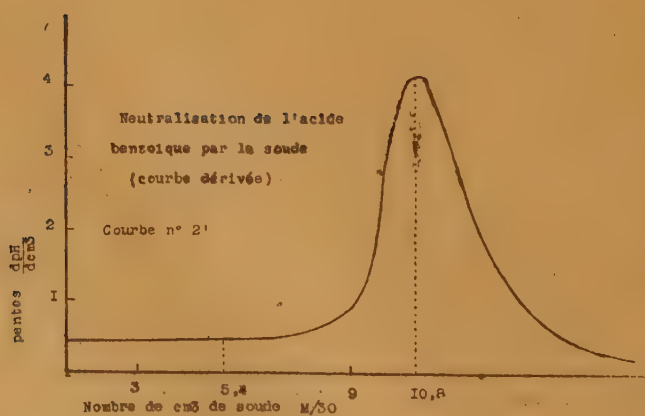
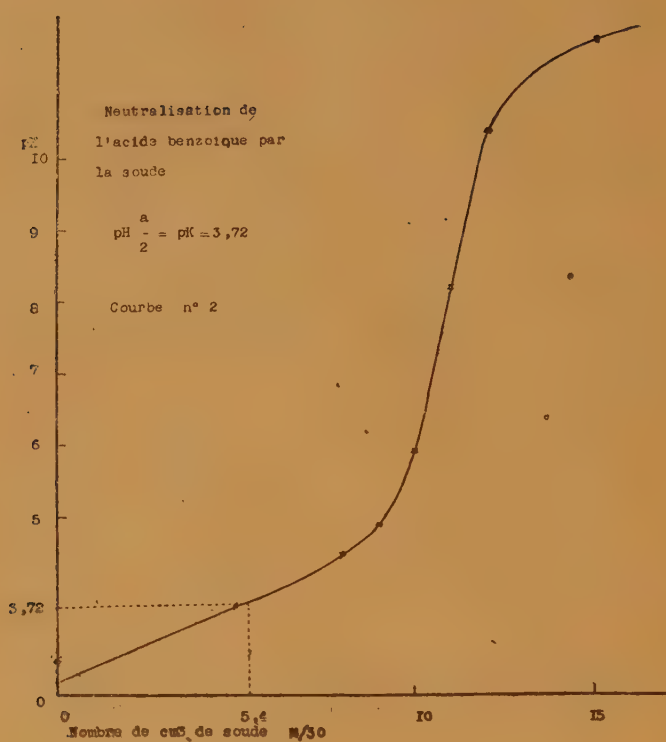
Nous avons étudié successivement : l'acide benzoïque, l'acide citrique, l'acide isobutyrique, l'acide phénylpropionique, l'acide tartrique, puis la novocaïne base.

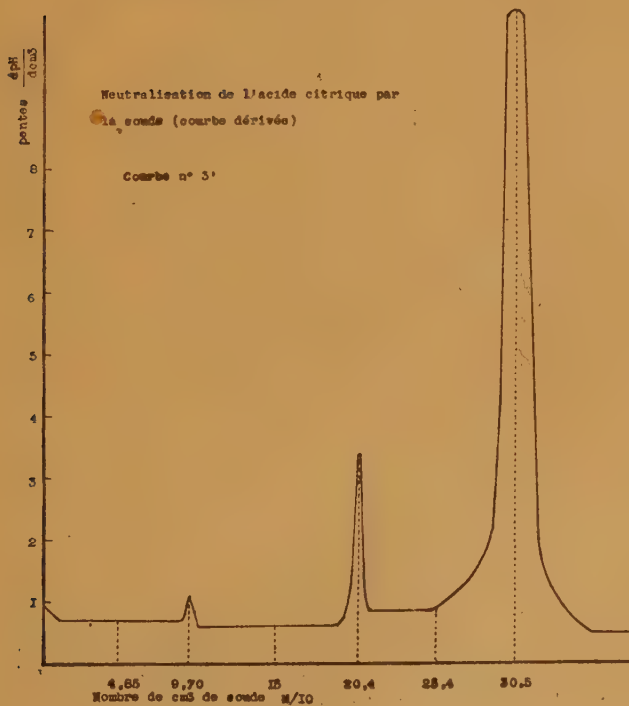
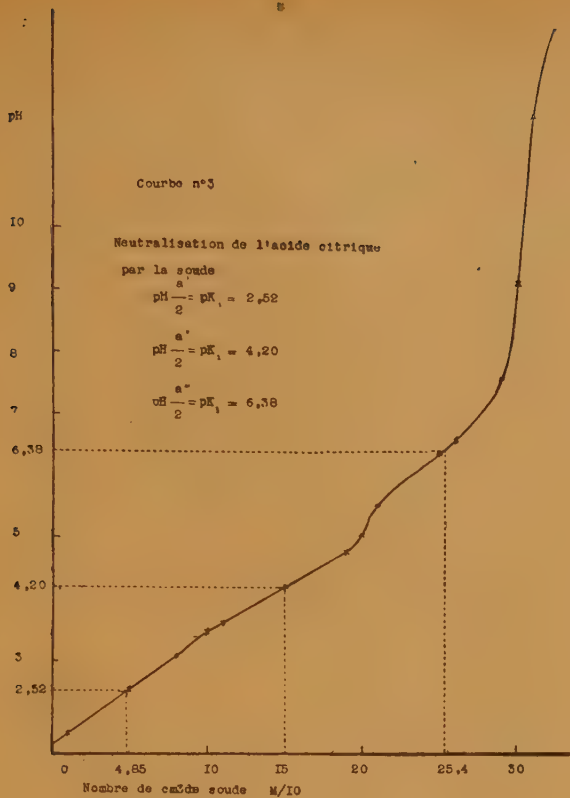
Les courbes de neutralisation sont données aux pages 71 à 76 (courbes n^{os} 1 à 6).

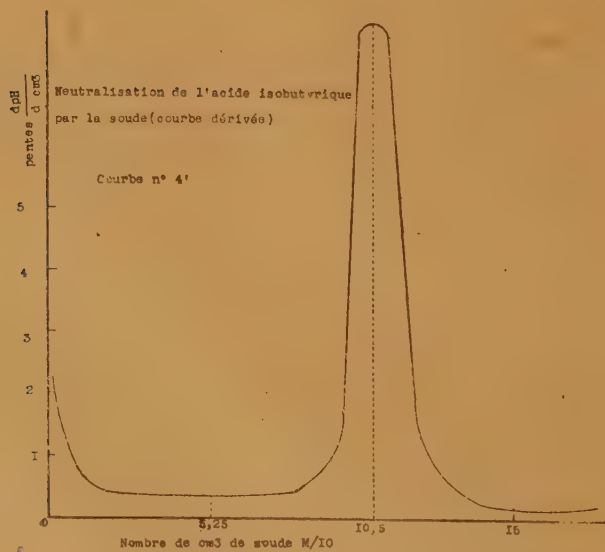
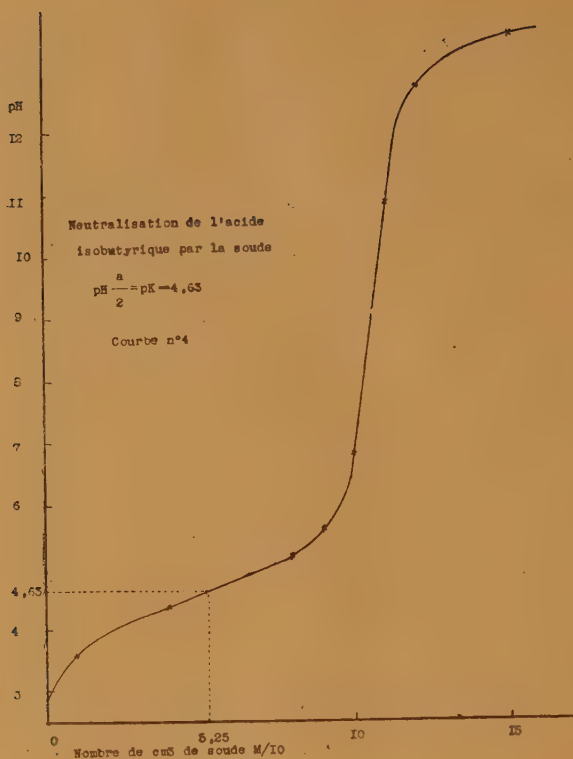


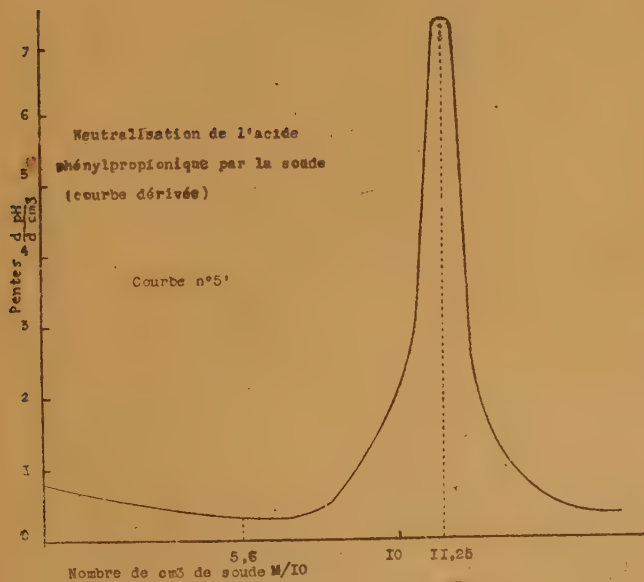
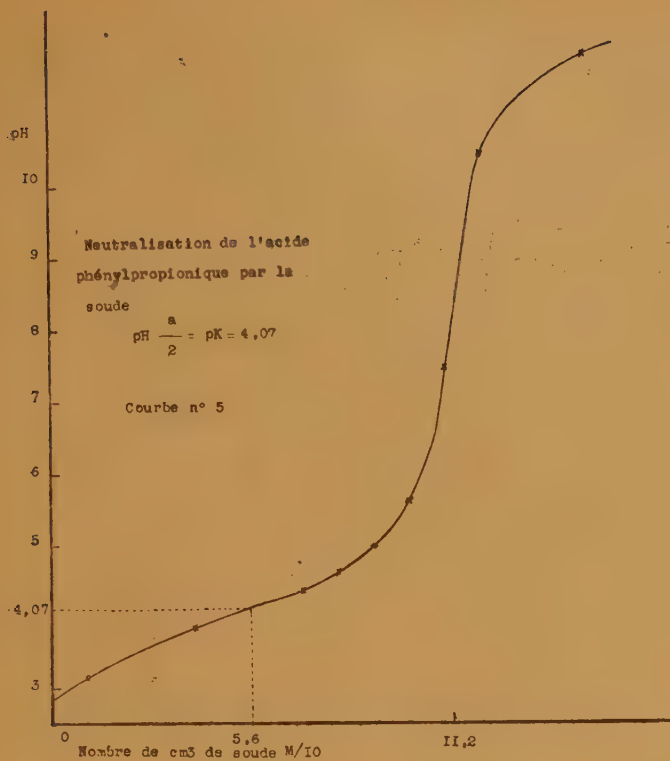
On voit que les pK correspondant aux neutralisations des différentes fonctions des acides citrique et tartrique ont pu être déterminés.

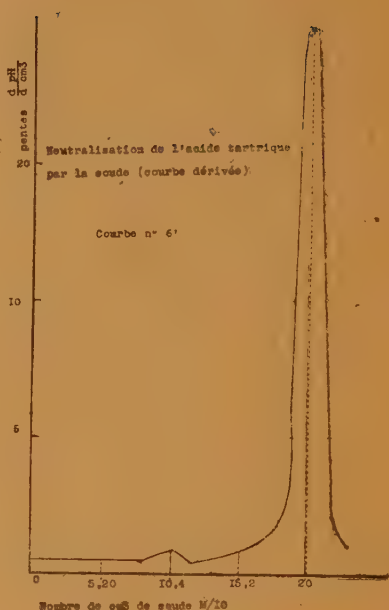
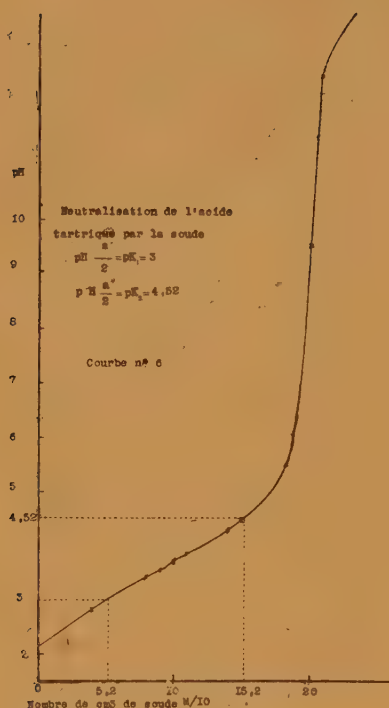
De même, la courbe de neutralisation de la novocaïne montre deux neutralisations successives, dont la première correspond au sel officinal contenant 1 molécule de base pour une molécule d'acide chlorhydrique, et la seconde au sel contenant 1 molécule de base pour 2 molécules d'acide; cette seconde neutralisation est beaucoup moins marquée que la première, la fonction basique étant nettement plus faible.











Nous donnons ci-dessous, d'une part, les valeurs des pK (tableau n° 12) et d'autre part, les constantes de dissociation déduites de ces pK , en comparaison avec les valeurs déjà obtenues par nos mesures de conductivité et les chiffres

TABLEAU N° 12

Valeurs des pK obtenues par les courbes de neutralisation.

Acide citrique	pK_1	2,52		
	pK_2	4,20		
	pK_3	6,38		
Acide tartrique	pK_1	3,00		
	pK_2	4,52		
Acide phénylpropionique . . .		4,07	novocaïne	pK_1 4,99
			base	pK_2 11,84
Acide benzoïque		3,72		
Acide isobutyrique		4,63		

trouvés par d'autres auteurs (tableau n° 13). Prenons, par exemple, la recherche de la constante de dissociation de l'acide benzoïque. La courbe nous donne

$$\begin{aligned} \text{pH} &= \text{pK} = 3,72 \\ \text{cologarithme K} &= 3,72 \\ \text{logarithme de K} &= \overline{4},28 \\ \text{K} &= 0,00019 \text{ soit } 1,9 \cdot 10^{-4} \end{aligned}$$

TABLEAU N° 13

	K par chemin du pK	à partir de la conductivité	Autres auteurs d'après		
			Kolthoff (13)	Eisenbrand Picher (6)	Fourrault (7)
Novocaïne base	1 ^{re} dissociation $10,02 \cdot 10^{-6}$ 2 ^e dissociation $1,51 \cdot 10^{-12}$	$15,6 \cdot 10^{-6}$	$7,10 \cdot 10^{-6}$ $1,8 \cdot 10^{-12}$	$8,00 \cdot 10^{-6}$ $0,76 \cdot 10^{-12}$	$3,6 \cdot 10^{-6}$ $1,5 \cdot 10^{-11}$
Acide citrique	1 ^{re} dissociation $3,02 \cdot 10^{-3}$ 2 ^e dissociation $6,31 \cdot 10^{-5}$ 3 ^e dissociation $4,17 \cdot 10^{-7}$		Hastings et Van Slyke (9)	$0,832 \cdot 10^{-3}$ $5,01 \cdot 10^{-5}$ $1,82 \cdot 10^{-6}$	
Acide tartrique	1 ^{re} dissociation $1,00 \cdot 10^{-3}$ 2 ^e dissociation $3,02 \cdot 10^{-5}$		Larsson (14)	$1,00 \cdot 10^{-3}$ $4,07 \cdot 10^{-5}$	
Acide phénylpropionique	$8,51 \cdot 10^{-5}$	$2,22 \cdot 10^{-5}$			
Acide benzoïque	$1,92 \cdot 10^{-4}$	$6,86 \cdot 10^{-6}$	Jones (11 et 12)	$6,86 \cdot 10^{-6}$	
Acide isobutyrique	$2,34 \cdot 10^{-5}$	$1,73 \cdot 10^{-5}$	Jones (11 et 12)	$1,48 \cdot 10^{-5}$	

III. — Détermination des pH des solutions de sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol.

Les solutions sont préparées extemporanément dans une eau bidistillée fraîche de pH 5,8 à 5,9. Chaque sel est étudié aux concentrations M/10, M/50, M/100, M/500, M/1.000.

Le pH est mesuré par la méthode électrométrique, selon la technique précédemment décrite.

Pour les sels d'acide fort (chlorhydrate, sulfate), le pH varie à chaque concentration. Pour les sels d'acide faible (sels organiques), le pH varie peu, surtout aux concentrations moyennes, et il est facile, en traçant la courbe des variations du pH en fonction de la concentration, de déterminer par l'allure horizontale de la courbe une valeur moyenne, valable quelle que soit la concentration. Les résultats de ces différentes mesures sont données dans le tableau n° 14.

TABLEAU N° 14

pH des solutions des Sels de Novocaïne
ou paraaminobenzoydiéthylaminoéthanol.

Benzoate	6,2
Citrate	5,75
Isobutyrate	6,70
Phénylpropionate	6,33
Tartrate	6,15
Chlorhydrate M/10	5,53
— M/50	5,51
— M/100	4,40
— M/500	4,90
— M/1000	4,85
Sulfate M/20	4,67
— M/50	4,60
— M/100	4,50
— M/500	4,15
— M/1000	4,18

IV. — Calcul du degré et de la constante d'hydrolyse.

A partir des déterminations précédentes, il est maintenant possible de calculer l'hydrolyse des sels de novocaïne, d'une part en utilisant les valeurs des constantes de dissociation de la base et des acides la salifiant et, d'autre part, en utilisant les valeurs des pH des solutions de ces sels.

Dans le premier cas les formules à appliquer sont, rappelons-le, pour la constante d'hydrolyse :

$Kh = \frac{Ke}{Kb}$ pour les sels d'acides forts (chlorhydrate, sulfate)

et $Kh = \frac{Ke}{Ka Kb}$ pour les sels d'acides faibles (sels organiques).

Pour le degré d'hydrolyse,

$$x = \sqrt{\frac{Kh}{c}} \text{ pour les sels d'acides forts}$$

et $x = \sqrt{Kh}$ pour les sels d'acides faibles.

La valeur de Ke est discutée, nous la prendrons égale à $0,64 \times 10^{-14}$ à 18° (1).

Pour Kb , nous avons utilisé la valeur $10,02 \cdot 10^{-6}$ provenant de la détermination par le pK , et correspondant à la première fonction basique de la base novocaïne, fonction seule salifiée dans les sels utilisés.

Pour les acides, les valeurs de Ka utilisées sont celles obtenues à partir des pK (sauf pour l'acide benzoïque où la conductivité paraît nous avoir fourni un meilleur résultat). Dans le cas des acides polyvalents, la valeur de Ka est une moyenne des constantes des différentes fonctions salifiées.

C'est ainsi que pour un sel d'acide fort : chlorhydrate de novocaïne, nous avons en solution M/50.

$$Kh = \frac{Ke}{Kb}$$

La valeur de Kb étant égale à $10,02 \cdot 10^{-6}$

$$Kh = \frac{0,64 \cdot 10^{-14}}{10,02 \cdot 10^{-6}} = 6,40 \cdot 10^{-10}$$

$$\text{et } x = \sqrt{\frac{Kh}{c}} = \sqrt{\frac{6,40 \cdot 10^{-10}}{0,02}} = 1,79 \cdot 10^{-4}$$

(1) Voir à ce sujet : S. Glasstone (*op. cit.*).

Pour un sel d'acide faible: benzoate de novocaïne

$$Kh = \frac{Ke}{Ka Kb}$$

La valeur de Kb étant $10,02 \cdot 10^{-6}$ et la valeur de Ka $6,86 \cdot 10^{-5}$

$$Kh = \frac{0,64 \cdot 10^{-14}}{10,02 \cdot 10^{-6} \times 6,86 \cdot 10^{-5}} = 9,32 \cdot 10^{-6}$$

et $x = \sqrt{Kh} = 3,05 \cdot 10^{-3}$

A partir des pH des solutions de sels, les formules à appliquer sont:

$$Kh = \frac{[H^+]^2 v}{1 - v [H^+]}$$
 pour les sels d'acides forts

où v est le volume moléculaire de la solution, c'est-à-dire le volume de la dilution contenant 1 molécule-gramme

$$Kh = \frac{[H^+]^2}{Ka^2}$$
 pour les sels d'acides faibles.

Le degré d'hydrolyse se calcule de la même manière que précédemment.

Pour le chlorydrate de novocaïne en solution M/50, sel d'acide fort et de base faible :

$$Kh = \frac{[H^+]^2 v}{1 - v [H^+]}$$

$$\text{or } v = 50$$

$$pH = 5,51$$

$$\log H^+ = \bar{6},49$$

$$[H^+] = 0,000003091$$

d'où $Kh = 5 \cdot 10^{-10}$

et $x = \sqrt{\frac{Kh}{c}} = \sqrt{\frac{5 \cdot 10^{-10}}{0,02}} = 1,58 \cdot 10^{-4}$

Pour le benzoate de novocaïne, sel de base et d'acide faible

$$Kh = \frac{[H^+]^2}{Ka^2}$$

Or $pH = 6,2$

$\log H = \bar{7},8$

$[H^+] = 0,0000006310$

$Ka = 6,86 \cdot 10^{-5}$

et $Kh = \frac{[6,31 \cdot 10^{-7}]^2}{[6,86 \cdot 10^{-5}]^2} = 8,4 \cdot 10^{-5}$

et $x = \sqrt{Kh} = \sqrt{8,41 \cdot 10^{-5}} = 9,20 \cdot 10^{-3}$

Les valeurs de la constante et du degré d'hydrolyse ainsi calculées sont données dans le tableau n° 15.

TABLEAU N° 15

Constantes et degrés d'hydrolyse des sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol.

Calcul d'après les constantes de dissociation			Calculs d'après les mesures de pH	
	Constante d'hydrolyse K	Degré d'hydrolyse x	Constante d'hydrolyse K	Degré d'hydrolyse x
Chlorhydrate M/10.....	6,40.10 ⁻¹⁰	8,00.10 ⁻³	8,70.10 ⁻¹¹	2,95.10 ⁻⁵
— M/50.....		1,79.10 ⁻⁴	5,00.10 ⁻¹⁰	1,58.10 ⁻⁴
— M/100.....		2,53.10 ⁻⁴	1,58.10 ⁻⁹	3,98.10 ⁻⁴
— M/500.....		5,56.10 ⁻⁴	7,90.10 ⁻⁸	6,27.10 ⁻²
— M/1000....		8 00.10 ⁻⁴	1,98.10 ⁻⁷	1,41.10 ⁻²
Sulfate M/20.....	6,40.10 ⁻¹⁰	1,13.10 ⁻⁴	9,10.10 ⁻⁹	4,27.10 ⁻⁴
— M/50.....		1,79.10 ⁻⁴	3,15.10 ⁻⁸	1,25.10 ⁻³
— M/100.....		2,53.10 ⁻⁴	1 10 ⁻⁷	3,16.10 ⁻³
— M/500.....		5,56.10 ⁻⁴	2,49.10 ⁻⁸	3,53.10 ⁻²
— M/1000.....		8,00.10 ⁻⁴	4,35.10 ⁻⁸	6,6 10 ⁻²
Tartrate neutre.....	3,69.10 ⁻⁸	1,92.10 ⁻³	2,88.10 ⁻⁵	5,36.10 ⁻³
Phénylpropionate.....	7,52.10 ⁻⁶	2,75.10 ⁻³	2,74.10 ⁻⁵	5,24.10 ⁻³
Benzoate.....	9,32.10 ⁻⁶	3,05.10 ⁻³	8,41.10 ⁻⁵	9,20.10 ⁻³
Citrate.....	1,49.10 ⁻⁵	3,86.10 ⁻³	1,69.10 ⁻⁵	4,12.10 ⁻³
Isobutyrate.....	2,73.10 ⁻⁵	5,23.10 ⁻³	4,00.10 ⁻⁵	6,32.10 ⁻³

D'après ces résultats, on constate que les valeurs, aussi bien de la constante que du degré d'hydrolyse, ne concordent pas exactement entre elles, si l'on passe de l'une à l'autre méthode de détermination. Ce fait s'explique par la valeur inégale des deux méthodes, déjà signalée, et surtout parce que l'hydrolyse est assez faible pour que les formules utilisant les valeurs du pH ne puissent être appliquées exactement.

V. — Influence de l'hydrolyse sur la conductivité des solutions de sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol.

Comme nous l'avons déjà dit, l'hydrolyse peut être une cause d'erreur dans nos mesures de conductivité. Si nous considérons un sel hydrolysé, la conductivité de sa solution correspond à la conductivité du sel non hydrolysé à laquelle s'ajoute celle de l'acide libéré, la base étant trop peu conductrice pour intervenir. On a donc pour valeur de la conductivité mesurée Λ' l'expression :

$$\Lambda' = (1 - x) \Lambda_e + x \Lambda_{\infty AH}$$

x étant le degré d'hydrolyse du sel

Λ_e sa conductivité équivalente, et

$\Lambda_{\infty AH}$ la conductivité de l'acide libre à dilution infinie.

De cette formule, on tire la valeur exacte de la conductivité du sel

$$\Lambda_e = \frac{\Lambda' - x \Lambda_{\infty AH}}{1 - x}$$

L'application de cette formule aux conductivités d'un sel de novocaïne (par exemple le benzoate) est donnée dans le tableau n° 16.

On voit, d'après ce tableau, que l'erreur apportée par l'hydrolyse est d'environ 2%, ce qui ne dépasse guère la précision de nos mesures de conductivité.

TABLEAU N° 16

Influence de l'hydrolyse sur la conductivité du benzoate
de Novocaïne.

	Conductivité mesurée	Conductivité du sel non hydrolysé
M/10.....	29,4	29,2
M/50.....	41	40,2
M/100.....	44,3	43,3
M/500.....	48,5	47,6
M/1000.....	49,3	48,4
M/5000.....	51	49,95

Il ne semble donc pas qu'il soit nécessaire d'en tenir compte dans nos calculs des coefficients d'ionisation et des constantes de dissociation. En effet, si l'hydrolyse intervient dans les phénomènes que nous avons étudiés, elle ne le fait que pour une part très faible, et il ne peut être émis aucun doute sur l'origine des ions que nous avons mis en évidence dans les solutions de ces sels.

Ces solutions nous apparaissent comme contenant une proportion d'ions voisine de l'unité ; si l'hydrolyse agit, au maximum, sur 5/1.000^e des molécules présentes, il est bien évident que son influence n'a pas de rapport avec l'intensité du phénomène que nous avons mis en évidence.

Pour nos mesures cryoscopiques, dont la précision est très inférieure à celle de nos mesures de conductivité, il serait vain de calculer une différence due à l'hydrolyse et qui serait largement comprise dans la marge d'erreur des expériences.

Conclusions.

De l'ensemble de nos mesures et des calculs effectués, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

1° Les constantes d'hydrolyse des sels de paraaminoben-

zoyldiéthylaminoéthanol sont peu élevées, surtout dans le cas des sels minéraux.

2° Le degré d'hydrolyse varie de 8.10^{-5} à $5,23.10^{-3}$ suivant les sels. L'hydrolyse de ces sels est donc toujours faible.

3° Les sels, suivant l'importance croissante de leur hydrolyse, s'ordonnent selon la série suivante : chlorhydrate, sulfate, tartrate neutre, phénylpropionate, benzoate, citrate isobutyrate.

4° L'hydrolyse des sels de novocaïne est trop faible pour intervenir efficacement dans les résultats des déterminations de dissociation ionique mesurés par la conductivité et la cryoscopie. Les ions présents dans les solutions de ces sels sont donc bien dus à l'ionisation des molécules de sels.

CONCLUSIONS

A. — L'étude de la cryoscopie et de la conductivité des solutions de sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol nous a permis de mettre en évidence les faits suivants :

1° Les sels de novocaïne paraissent fortement dissociés en solution aqueuse, car leur degré de dissociation est élevé et voisin de l'unité aux dilutions assez grandes. Ce phénomène se révèle, d'une part, par l'abaissement considérable du point de congélation, et d'autre part, avec plus de précision, par la conductibilité électrique des solutions.

2° Ces sels ne suivent pas la loi d'Ostwald et se comportent comme des électrolytes forts, pour lesquels il est impossible de déterminer une constante de dissociation précise, sans faire intervenir les notions d'activité, application qui demande des précisions sortant du cadre de notre étude.

B. — Les calculs d'hydrolyse, effectués d'après nos déterminations du pH des solutions de sels, et des constantes de dissociation de la base et des acides, nous ont conduits aux résultats suivants :

1° L'hydrolyse des sels de novocaïne est faible, la proportion de molécules hydrolysées variant, selon les sels, d'environ $8 \cdot 10^{-5}$ à $5 \cdot 10^{-3}$.

2° Ce phénomène est trop peu important pour fausser les mesures de dissociation ionique que nous avons effectuées.

C. — Nous avons donc montré que les sels de novocaïne

sont tous fortement dissociés et tous faiblement hydrolysés.

Quels rapports ces phénomènes peuvent-ils présenter avec l'activité physiologique de ces substances ?

Si nous considérons l'ordre de classement des sels, nous obtenons les séries suivantes :

1^o Pour la dissociation, pour les solutions M/10 :

— à partir des mesures de cryoscopie : benzoate, tartrate, phénylpropionate, chlorhydrate, isobutyrate, citrate.

— à partir des mesures de conductivité : citrate, tartrate, phénylpropionate, benzoate, isobutyrate, chlorhydrate ;

2^o Pour l'hydrolyse : chlorhydrate, tartrate, phénylpropionate, benzoate, citrate, isobutyrate.

Ces classements sont tous différents de l'ordre correspondant à l'activité anesthésique. En particulier, on ne retrouve pas les deux groupes de sels : citrate, tartrate, d'une part, benzoate, phénylpropionate, etc..., d'autre part. Par ailleurs, dans ces classements le chlorhydrate n'occupe pas la place intermédiaire qu'il occupe dans les classements basés sur les essais pharmacodynamiques.

De plus, le comportement de ces sels, bien que non identique pour tous, est cependant très voisin d'un sel à l'autre, aussi bien dans le cas de la dissociation que dans celui de l'hydrolyse. Les différences d'activité ne peuvent donc être rapprochées des différences d'ionisation ou d'hydrolyse.

A la lumière de ces faits, l'activité anesthésique nous apparaît sans rapport direct avec la dissociation et l'hydrolyse des sels. Cette conception va à l'encontre de la théorie classique sur l'activité du cation alcaloïdique et à l'encontre de la théorie d'O. Gros sur l'activité de la base alcaloïdique libérée par hydrolyse.

Cependant, la notion selon laquelle la molécule saline entière serait responsable de l'activité physiologique ne peut pas non plus être admise sans réserve, puisque ces sels se montrent comme étant tous fortement dissociés. Il semble qu'il soit plus juste de considérer l'action de l'ensemble « anion-cathion ».

Toutefois ces conclusions ne peuvent pas être regardées comme définitives, car il ne faut pas oublier que les solutions sur lesquelles nous avons expérimenté contiennent des sels d'alcaloïdes dans un état sans doute différent de celui où ces substances se trouvent, au moment où elles agissent sur les cellules vivantes. *In vivo*, les phénomènes sont beaucoup plus complexes, en particulier, la présence de phases colloïdales protidiques, lipoïdiques et autres peut modifier complètement l'état des molécules de sels.

Quoi qu'il en soit, la dissociation et l'hydrolyse des sels d'alcaloïdes apparaissent comme incapables de fournir l'explication de leur activité physiologique.

Vu : le Président de thèse,

M. PICON.

Vu : le Doyen
de la Faculté de Pharmacie de Paris,
Paris, le 27 octobre 1943

A. DAMIENS.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,

Gilbert GIDEL.

BIBLIOGRAPHIE

1. BECKMANN (E.). — Über die Methode der Molekulargewichtsbestimmung durch Gefrierpunktserniedrigung. *Zeitschrift für physikalische Chemie*, 1888, t. 2, p. 643.
2. BIBKA (Von) et HARLESZ (E.). — Die Wirkung der Schwefeloethers in chemischer und physiologischer Beziehung. Erlanger, 1847.
3. CLARK. — The determination of hydrogen ions, 3^e édition. Londres, 1928.
4. DAVIES (C. W.). — The conductivity of electrolytes. *The Journal of physical chemistry*, 1925, t. 29, p. 473.
5. DEBYE et HUCKEL. — Zur theorie der Elektrolyte. Gefrierpunktserniedrigung und verwandte Erscheinungen, *Physik. Z.*, 1923, t. 24, p. 305.
6. EISENBRAND (J.) et PICHER (H.). — Bestimmung der Dissoziationskonstanten, Löslichkeiten und Verteilungskoeffizienten von Pantokain und Novokainbase. *Archiv. der Pharmazie und Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft*, 1938, t. 276, p. 1.
7. FOURRAULT (L.). — Contribution à l'étude des modifications du pouvoir anesthésique des solutions de chlorhydrate de para-amino-benzoyl-diéthylaminoéthanol sous l'influence de la stérilisation et de la conservation. Thèse de doctorat en Pharmacie. Paris, 1941, p. 39.
8. GROS (O.). — Über Narkotica und Lokalanästhetika. *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmacologie*, 1910, t. 63, p. 380; 1910, t. 63, p. 80; 1912, t. 67, p. 126 et 132.
9. HASTINGS (A. B.) et SLYKE (Van D. D.). — The determination of the three dissociation constants of citric acid. *Journal of biological Chemistry*, 1922, t. 53, p. 269.
10. HENDERSON (L. S.). — Concerning the relationship between the strength of acids and their capacity to preserve neutrality. *Amer. J. Physiol.*, 1908, t. 21, p. 173.
- 10 bis. — *International Critical tables*, t. 6, p. 230.

11. WHITE (G. F.) and JONES (H. C.). — The conductivity and dissociation of organic acids in aqueous solution at different temperatures. *American Chemical Journal*, 1910, t. 44, p. 159.
12. WIGHTMAN (E. P.) and JONES (H. C.). — A study of the conductivity and dissociation of organic acids in aqueous solution between zero and thirty five degrees. *American chemical Journal*, 1912, t. 46, p. 56.
13. KOLTHOFF (I. M.). — Der Anwendung der konduktometrischen Titrationen in der Neutralisationsanalyse. *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie*, 1920, t. 111, p. 50.
14. LARSSON (E.). — Bestimmung der zweiten Dissoziationskonstanten einiger Säuren aus elektrometrischen Messungen. *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie*, 1922, t. 125, p. 281.
15. MEYER (H.). — Zur Theorie der Alkoholinarkose. *Archiv. für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*. 1899, t. 42, p. 109-119 ; 1901, t. 46, p. 338.
16. OSTWALD (W.). — Zur Theorie der Lösungen. Über die Dissociationstheorie der Elektrolyte. *Zeitschrift für Physikalische Chemie*, 1888, t. 2, p. 36 et 270.
17. OSTWALD (W.). — Über die Affinitätsgrößen organischer Säuren und ihre Beziehungen zur Zusammensetzung und Konstitution derselben. *Zeitschrift für Physikalische Chemie*, 1889, t. 3, p. 170-241-369.
18. OVERTON (E.). — Studien über die Narkose zugleich eine Beitrag zur allgemeinen Pharmakologie. Iena, G. Fischer, 1901.
19. RAOULT (F.-M.). — Sur le point de congélation des liqueurs alcooliques. *Annales de Chimie et de Physique*, 1880, 5^e série, t. 20, p. 217.
 - Loi de congélation des solutions aqueuses des matières organiques, 1883, 5^e série, t. 28, p. 133.
 - Loi générale de congélation des dissolvants, 1883, 6^e série, t. 2, p. 66.
 - Sur le point de congélation des dissolutions salines, 1883, 6^e série, t. 4, p. 401.
 - Influence du degré de concentration sur le point de congélation des dissolutions, 1883, 6^e série, t. 8, p. 289.
 - Recherches sur le partage des acides et des bases par la méthode de congélation des dissolvants, 1883, 6^e série, t. 2, p. 93.
20. RÉGNIER (J.). — Influence de la concentration des ions hydrogène sur un phénomène physiologique : anesthésie de la cornée par le chlorhydrate de cocaïne. Thèse de Doctorat ès Sciences. Paris, 1925, éd. Brullard, Saint-Dizier.

21. RÉGNIER (J.), DAVID (R.). — Influence de l'anion combiné à la base cocaïne sur l'action anesthésique de cet alcaloïde, *C. R. Ac. Sc.*, 1935, t. 200, p. 1428.
 22. RÉGNIER (J.), DAVID (R.), BAZIN (S.). — Influence de l'acide combiné à la cocaïne sur l'action exercée par cet alcaloïde sur les feuilles d'*Elodea canadensis*. *C. R. Soc. Biol.*, 1939, t. 131, p. 229.
 23. RÉGNIER (J.), DAVID (R.), SITRI (R.). — De l'influence de l'acide combiné au paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol sur l'action exercée par cette base sur *Gasterosteus aculeatus* (Epinoche). *C. R. Soc. Biol.*, 1939, t. 131, p. 726.
 24. RÉGNIER (J.), DELANGE (R.), DAVID (R.). — De l'influence de l'acide combiné à la base sur le pouvoir anesthésique de différents sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol. *C. R. Ac. Sc.*, 1936, t. 202, p. 591.
 25. RÉGNIER (J.), LIOT (A.), DAVID (R.). — De la perte du pouvoir anesthésique des solutions de chlorhydrate de cocaïne sous l'influence du chauffage à haute température et d'une conservation trop prolongée. *B. S. P.*, 1933, t. 40, p. 271.
 26. RÉGNIER (J.), QUEVAUVILLER (A.). — Comparaison de l'activité anesthésique sur le nerf moteur de *Rana esculenta* de deux sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol : chlorhydrate et phénylpropionate. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, t. 122, p. 251.
 27. — De l'influence de la nature de l'acide sur l'action qu'exercent sur le nerf moteur différents sels de la base novocaïne et morphine. *C. R. Ac. Sc.*, 1937, t. 205, p. 251.
 28. — Action quantitative du paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol sur le contenu cellulaire de l'*Ascoidea rubescens*. Influence de l'acide qui salifie la base alcaloïdique. *B. S. P.*, 1939, t. 46, p. 365.
 29. VAN'T HOFF (J. H.). — Die Rolle des osmotischen Druckes in der Analogie zwischen Lösungen und Gasen. *Zeitschr. für Physik. Chem.*, 1887, t. 1, p. 481.
 30. VLÈS (F.). — Note sur l'électrode d'antimoine. *Archives de Physique biologique*, 1927, t. 6, p. 92.
 31. VLÈS (F.). — *Précis de Chimie physique*. Vigot, 1929
-

951. — Imprimerie Jouve et C^{ie}, 15, rue Racine, Paris (N^o 31.0939). — 12-43
